

519,197

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 1 月 8 日 (08.01.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/002484 A1

(51) 国際特許分類⁷: A61K 31/47, 31/496, 31/5377, 45/00, C07D 215/18, 215/42, 215/50, 215/52, A61P 1/00, 3/10, 9/00, 9/10, 9/12, 11/00, 13/12, 15/00, 19/10, 25/00, 25/04, 25/14, 25/16, 25/28, 29/00, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/008079

(22) 国際出願日: 2003 年 6 月 26 日 (26.06.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-185707 2002 年 6 月 26 日 (26.06.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和
酸酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒100-8185 東京都千代田区大手町一
丁目 6 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小坂田 直人 (OS-
AKADA, Naoto) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡長
泉町下土狩 1 1 8 8 協和酸酵工業株式会社 医薬総
合研究所内 Shizuoka (JP). 春岡 素子 (HARUOKA, Mo-
toko) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩
1 1 8 8 協和酸酵工業株式会社 医薬総合研究所内
Shizuoka (JP). 池田 顕 (IKEDA, Ken) [JP/JP]; 〒411-8731
静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和酸酵工業
株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP). 土岐 真一

郎 (TOKI, Shinichiro) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東
郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和酸酵工業株式会社 医薬
総合研究所内 Shizuoka (JP). 宮地 宏昌 (MIYAJI, Hiro-
masa) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩
1 1 8 8 協和酸酵工業株式会社 医薬総合研究所内
Shizuoka (JP). 島田 純一 (SHIMADA, Junichi) [JP/JP];
〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協
和酸酵工業株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

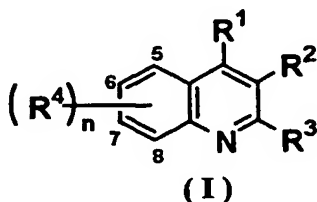
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PHOSPHODIESTERASE INHIBITOR

(54) 発明の名称: ホスホジエステラーゼ阻害剤



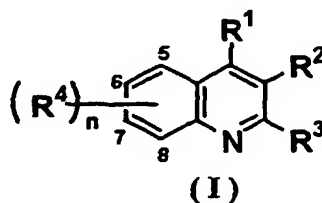
(57) Abstract: A phosphodiesterase 10A inhibitor which contains as an active ingredient a quinoline derivative represented by the following formula (I) or a pharmacologically acceptable salt of the derivative. (I) [In the formula, n is an integer of 1 to 4; R¹ represents (un)substituted lower alkyl, -C(=Y)R², etc.; R² represents hydrogen, (un)substituted lower alkyl, etc.; R³ represents (un)substituted lower alkyl, (un)substituted aryl, (un)substituted heterocyclic group, etc.; and R⁴ represents halogeno, etc.]

[続葉有]

WO 2004/002484 A1



(57) 要約:



[式中、nは1～4の整数を表し、R¹は置換もしくは非置換の低級アルキル、
-C(=Y)R³等を表し、R²は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル等を表し、R³
は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もし
くは非置換の複素環基等を表し、R⁴はハロゲン等を表す]

上記式(I)で表されるキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効
成分とするホスホジエステラーゼ10A阻害剤を提供する。

明 細 書

ホスホジエステラーゼ阻害剤

技術分野

本発明は、ホスホジエステラーゼ 10A (PDE10A) 阻害作用を示し、PDE10Aの機能亢進に由来する各種疾患（例えば、パーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病等の神経疾患、ジスキネジア、性機能不全、糖尿病、虚血性心疾患、高血圧、炎症性疾患、消化器疾患、アレルギー性疾患、骨粗鬆症、痛み、悪性腫瘍等）に対する治療および／または予防に有用なキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するPDE10A阻害剤に関する。

背景技術

環状ヌクレオチドは、例えばG蛋白質共役型受容体 (GPCR) からの刺激等、多くの細胞外刺激に対する細胞応答を仲介することが知られている。ホスホジエステラーゼ (PDE) は、例えば3', 5'-環状アデノシンモノホスフェート

(cAMP)、3', 5'-環状グアノシンモノホスフェート (cGMP) 等の環状ヌクレオチドを加水分解することで、細胞内のこれら環状ヌクレオチドの濃度調節に重要な役割を果たしている [ファーマコロジー・アンド・セラピューティックス (Pharmac. Ther.), 51巻, 13頁 (1991年)]。

脊椎動物の組織から、環状ヌクレオチドを加水分解する多くのPDEが見出されており [トレンズ・イン・ファーマコロジカル・サイエンス (Trend. Pharmacol. Sci.), 11巻, 150頁 (1990年)、フィジオロジカル・レビュー (Physiol. Rev.), 75巻, 725頁 (1995年)、アーカイブス・オブ・バイオケミストリー・アンド・バイオフィジックス (Arch. Biochem. Biophys.), 322巻, 1頁 (1995年)、キドニー・インターナショナル (Kidney International), 55巻, 29頁 (1999年)]、これらは現在までに生化学的特性、酵素学的特性、対応するcDNAのクローン化によるアミノ酸配列の相同性、阻害剤への感受性等により、11種類のファミリー

(PDE 1 ~ PDE 11) に分類されている。

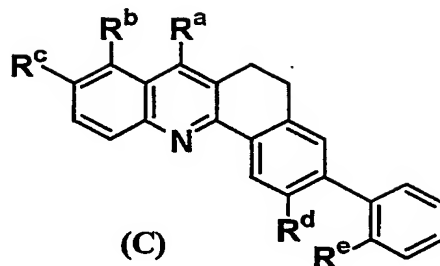
PDEのサブタイプのひとつであるPDE 10Aは、例えば線条体、精巣、腎臓、甲状腺、下垂体腺、視床、小脳、心臓、肺、胎盤等の多くの組織、臓器、大動脈平滑筋細胞、大動脈内皮細胞等の細胞、肺小細胞癌、乳癌、大腸癌等の癌細胞等に、そのmRNAの発現が認められていることから、これらの細胞、組織、臓器等に関わる疾患に関与している可能性が指摘されている〔ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.) , 274巻, 18438頁 (1999年) 、ジーン (Gene) , 234巻, 109頁 (1999年) 、WO 01/29199、特開2001-161379号公報〕。

また、線条体におけるPDE 10AのmRNAの強い発現やその酵素活性の存在から、この酵素が、例えばパーキンソン病、ハンチントン病等の発症や病態の進展、L-ドーパ (L-DOPA ; L-3,4-dihydroxyphenylalanine) の長期投与により惹起されるジスキネジア等に関与している可能性が考えられる。例えば、ハンチントン病のモデルマウスの線条体において、PDE 10AのmRNA発現が正常マウスと異なることが報告されている (WO 01/24781) 。

さらに、PDE 10AはcGMPからGMPへの加水分解を触媒し、この加水分解酵素が海綿体に存在することから、PDE 10A阻害剤は、例えば男性の勃起障害、女性の性機能不全等を改善する可能性が考えられる (特開2000-23682号公報) 。

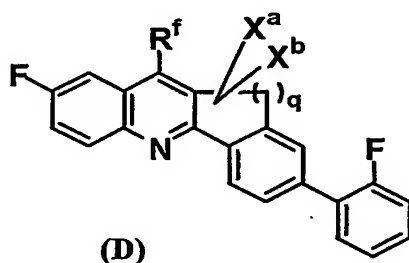
以上より、PDE 10Aに選択性を有する阻害剤 (PDE 10A阻害剤) は、PDE 10A機能亢進に由来する各種疾患 (例えば、パーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病等の神経疾患、ジスキネジア、性機能不全、糖尿病、虚血性心疾患、高血圧、炎症性疾患、消化器疾患、アレルギー性疾患、骨粗鬆症、痛み、悪性腫瘍等) に対する治療および／または予防に有用であり、副作用を軽減した治療薬としての可能性が期待される。

一方、一般式 (C)



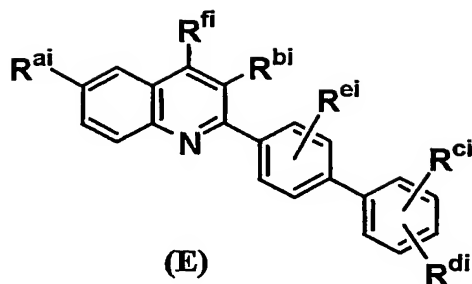
(式中、 R^a はカルボキシ等を表し、 R^b および R^c は同一または異なって、メチル、エチル、水素原子、フッ素原子等を表し、 R^d および R^e は水素原子を表すかまたは R^d と R^e が一緒になって硫黄原子を表す) で表されるキノリンカルボン酸誘導体が、癌化学療法剤(特開平2-233661号公報)、免疫抑制剤(WO 92/00739)として有用であることが知られている。

また、一般式(D)



(式中、 R^f はカルボキシ等を表し、 X^a および X^b は同一または異なって、水素原子、低級アルキル等を表し、 q は1~4の整数を表す) で表される四環系キノリンカルボン酸誘導体(特開平10-231289号公報)が知られており、溶血班形成細胞での抗体産生を抑制する作用およびアジュバント関節炎に対する予防効果を有すること(WO 93/22286)が報告されている。

さらに、一般式(E)



(式中、 R^{ai} はフッ素原子等を表し、 R^{bi} はメチル等を表し、 R^{ci} 、 R^{di} および R^{ei} は同一または異なって、ハロゲン、水素原子等を表し、 R^{fi} はカルボキシもしくはその無機塩を表す)で表される4-キノリンカルボン酸誘導体が知られている。この4-キノリンカルボン酸誘導体は、例えばジヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤 [W0 01/24785、ファーマシューティカルリサーチ (Pharm. Res.), 15巻, 286頁 (1998年)、バイオケミカル・ファーマコロジー (Biochem. Pharmacol.), 40巻, 709頁 (1990年)、同, 56巻, 1053頁 (1998年)]、カリウムチャンネルオープナー (特開平8-3144号公報)、免疫抑制剤 [特開平1-313428号公報、バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 5巻, 1549頁 (1995年)、W0 91/19498、W0 97/42953]、抗腫瘍剤 (米国特許 4680299号公報、特開平2-121923号公報、特開昭60-42367号公報)、抗炎症剤 [ジャーナル・オブ・リウマトロジー (J. Rheumatol.), 18巻, 855頁 (1991年)]、抗ウイルス剤 [アンティヴィラル・リサーチ (Antiviral. Res.), 20巻, 71頁 (1993年)、W0 01/24785]、皮膚、粘膜上皮疾患治療剤 (特開平2-72163号公報) 等として報告されている。

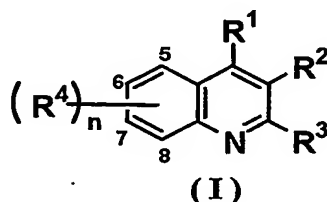
発明の開示

本発明の目的は、PDE10A阻害作用を示し、PDE10Aの機能亢進に由来する各種疾患 (例えば、パーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病等の神経疾患、ジスキネジア、性機能不全、糖尿病、虚血性心疾患、高血圧、炎症性疾患、消化器疾患、アレルギー性疾患、骨粗鬆症、痛み、悪性腫瘍等) に対する治療および/または予防に有用なキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するPDE10A阻害剤を提供することにある。また別の目的

は、PDE10Aの機能亢進に由来する各種疾患に対する治療および／または予防に有用なキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供することにある。

本発明は、以下の(1)～(33)に関する。

(1) 一般式(I)



[式中、nは1～4の整数を表し、R¹は置換もしくは非置換の低級アルキル、
-C(=Y)R⁹ (式中、Yは酸素原子または硫黄原子を表し、R⁹は水素原子、ヒドロキシ、
置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換
もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、アミノ、モノ低級アル
キルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表す)、ヒドロキシ、ハロゲン、シア
ノ、アミノ、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表し、R²は水
素原子、アミノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置
換の低級アルコキシ、-S(O)_mR¹² (式中、R¹²は置換もしくは非置換の低級アルキルま
たは置換もしくは非置換のアリールを表し、mは0～2の整数を表す)、モノ低級
アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表し、R³は水素原子、ハロゲン、ヒ
ドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアル
キル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す
か、またはR²とR³がそれぞれの根元の2つの炭素原子と一緒に置換もしくは非置
換の縮合環を形成し、R⁴は水素原子、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、置
換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換も
しくは非置換の低級アルコキシ、-S(O)_{ma}R^{12a} (式中、R^{12a}およびmaはそれぞれ前記R¹²
およびmと同義である)、-C(=Y¹)R^{9a} (式中、Y¹およびR^{9a}はそれぞれ前記YおよびR⁹と
同義である)、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表し、nが
2以上の整数であるとき、それぞれのR⁴は同一でも異なってもよい]で表され

るキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするホスホジエステラーゼ１０Ａ（ＰＤＥ１０Ａ）阻害剤。

(2) R^1 が置換もしくは非置換の低級アルキル、 $-C(=Y)R^9$ （式中、 Y および R^9 はそれぞれ前記と同義である）、シアノまたはアミノであり、 R^2 が置換もしくは非置換の低級アルキルである上記(1)記載のＰＤＥ１０Ａ阻害剤。

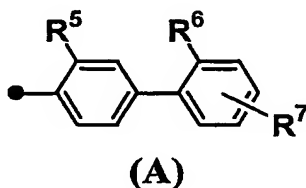
(3) R^1 がメチル、ヒドロキシメチル、アセチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、シアノまたはアミノである上記(1)記載のＰＤＥ１０Ａ阻害剤。

(4) R^3 が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基である上記(1)～(3)のいずれかに記載のＰＤＥ１０Ａ阻害剤。

(5) R^3 が置換もしくは非置換のビフェニルまたは置換もしくは非置換のピペラジニルである上記(1)～(3)のいずれかに記載のＰＤＥ１０Ａ阻害剤。

(6) R^3 が置換もしくは非置換のビフェニル-４-イルまたは置換もしくは非置換のピペラジン-１-イルである上記(1)～(3)のいずれかに記載のＰＤＥ１０Ａ阻害剤。

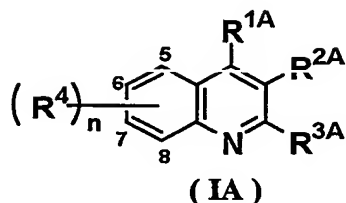
(7) R^3 が一般式(A)



〔式中、 R^5 、 R^6 および R^7 は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アリール、置換もしくは非置換の低級アルカノイルまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す〕あるいは４位に置換基として置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを有するピペラジン-１-イルである上記(1)～(3)のいずれかに記載のＰＤＥ１０Ａ阻害剤。

(8) n が1であり、 R^4 がハロゲンである上記(1)～(7)のいずれかに記載の PDE10A 阻害剤。

(9) 一般式(IA)



〔式中、 n および R^4 はそれぞれ前記と同義であり、 R^{1A} は低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、 $-C(=Y)R^{9A}$ （式中、 Y は前記と同義であり、 R^{9A} は水素原子、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表す）、シアノ、アミノ、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表し、 R^{2A} はアミノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、 $-S(O)_m R^{12}$ （式中、 R^{12} および m はそれぞれ前記と同義である）、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表し、 R^{3A} は置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリールを表すか、または R^{2A} と R^{3A} がそれぞれの根元の2つの炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換のベンゼン環と縮合したシクロアルカンを形成するが、ただし、 R^{1A} がヒドロキシメチルまたは $-C(=O)R^{9B}$ （式中、 R^{9B} は水素原子、エチルオキシ、 n -プロピルアミノまたはジエチルアミノを表す）であるとき、 R^{3A} は4-シクロヘキシルフェニルではなく、 R^{1A} がヒドロキシメチルまたは $-C(=O)R^{9C}$ （式中、 R^{9C} はメトキシ、アミノ、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表す）であり、かつ R^{2A} がカルボキシエチルまたはメトキシカルボニルエチルであるとき、 R^{3A} は4-(2-フルオロフェニル)フェニルまたはビフェニル-4-イルではなく、 R^{1A} がヒドロキシメチルまたは $-C(=O)R^{9D}$ （式中、 R^{9D} はアミノまたは低級アルコキシを表す）であり、かつ R^{2A} がメチルであるとき、 R^{3A} はビフェニル-4-イルではない〕で表されるキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(10) R^{3A} が置換もしくは非置換のビフェニルまたは置換もしくは非置換のピペ

ラジーン-1-イルである上記(9)記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(11) R^{3A} が置換もしくは非置換のビフェニルあるいは4位に置換基として置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを有するピペラジーン-1-イルである上記(9)記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(12) R^{3A} が4位に置換基として置換もしくは非置換のアリールを有するピペラジーン-1-イルである上記(9)記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(13) R^{1A} が低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、 $-C(=O)R^{9E}$ （式中、 R^{9A} は低級アルキルまたは低級アルコキシを表す）またはシアノであり、 R^{2A} が置換もしくは非置換の低級アルキルである上記(9)～(12)のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(14) R^{1A} がメチル、ヒドロキシメチル、アセチル、メトキシカルボニルまたはシアノである上記(9)～(13)のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(15) n が1であり、 R^4 がハロゲンである上記(9)～(14)のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(16) 上記(9)～(15)のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するPDE10A阻害剤。

(17) 上記(9)～(15)のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するPDE10Aの機能亢進に由来する疾患の治療および／または予防剤。

(18) 上記(9)～(15)のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するジスキネジアの治療および／または予防剤。

(19) 上記(9)～(15)のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

(20) PDE10A阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するジスキネジアの治療および／または予防剤。

(21) 上記(9)～(15)のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(22) PDE10A阻害剤の製造のための上記(1)～(8)のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(23) PDE10A阻害剤の製造のための上記(9)～(15)のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(24) PDE10Aの機能亢進に由来する疾患の治療および／または予防剤の製造のための上記(1)～(8)のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(25) PDE10Aの機能亢進に由来する疾患の治療および／または予防剤の製造のための上記(9)～(15)のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(26) ジスキネジアの治療および／または予防剤の製造のための上記(9)～(15)のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(27) 抗腫瘍剤の製造のための上記(9)～(15)のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(28) 上記(1)～(8)のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするPDE10Aの機能亢進に由来する疾患の治療方法。

(29) 上記(9)～(15)のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に

許容される塩の有効量を投与することを特徴とするPDE10Aの機能亢進に由来する疾患の治療方法。

(30) 上記(9)～(15)のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするジスキネジアの治療方法。

(31) 上記(9)～(15)のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする悪性腫瘍の治療方法。

(32) ジスキネジアの治療および／または予防剤の製造のためのPDE10A阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(33) PDE10A阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするジスキネジアの治療方法。

一般式(I)および(IA)の各基の定義において、

(i) 低級アルキル、低級アルコキシ、モノ低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分枝状の炭素数1～10のアルキル、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、イソオクチル、ノニル、デシル等があげられる。なお、ジ低級アルキルアミノにおける2つの低級アルキル部分は、同一でも異なってもよい。

(ii) シクロアルキルとしては、例えば炭素数3～8のシクロアルキル、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等があげられる。

(iii) ヒドロキシ低級アルキルのアルキレン部分は、上記低級アルキル(i)から水素原子を1つ除いたものと同義である。

(iv) 低級アルカノイルとしては、例えば直鎖または分枝状の炭素数1～7のアルカノイル、具体的にはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、

バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル等があげられる。

(v) アリールとしては、例えば炭素数6~14のアリール、具体的にはフェニル、ナフチル、アントリル等があげられる。

(vi) 複素環基としては、脂環式複素環基および芳香族複素環基があげられる。

芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3~8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等があげられ、具体的にはピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、2-オキソベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、プリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキサソリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチルリジニル、キノキサリニル、ピロリル、ピラゾリル、キナゾリニル、シンノリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チエニル、フリル等があげられる。

脂環式複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂環式複素環基、3~8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂環式複素環基等があげられ、具体的にはピロリジニル、2, 5-ジオキサピロリジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、ホモピペリジノ、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、オクタヒドロキノリル、インドリニル等があげられる。

(vii) ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

(viii) それぞれの根元の2つの炭素原子と一緒に形成される縮合環としては、例えばベンゼン環と縮合したシクロアルカン等があげられる。

ベンゼン環と縮合したシクロアルカンのシクロアルカン部分としては、例えば炭素数5～8のシクロアルカン、具体的にはシクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン等があげられ、ベンゼン環と縮合したシクロアルカンとしては、具体的にはインダン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾシクロオクテン等があげられる。

(ix) 置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換シクロアルキルおよび置換低級アルカノイルにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-NR^{10}R^{11}$ （式中、 R^{10} および R^{11} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表す）等があげられる。また、置換位置は特に限定されない。

ここで示した、ハロゲン、シクロアルキル、低級アルキルおよび低級アルコキシの低級アルキル部分、低級アルカノイル、アリールならびに複素環基は、それぞれ前記ハロゲン(vii)、シクロアルキル(ii)、低級アルキル(i)、低級アルカノイル(iv)、アリール(v)および複素環基(vi)と同義である。

また、ここで示した置換低級アルコキシ、置換低級アルキルおよび置換低級アルカノイルにおける置換基(a)としては、同一または異なって例えば置換数1～3のヒドロキシ、ハロゲン等があげられ、置換アリールおよび置換複素環基における置換基(b)としては、同一または異なって例えば置換数1～3のヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、アリール等があげられる。ここで示した、ハロゲン、低級アルキルおよび低級アルコキシの低級アルキル部分、低級アルカノイルならびにアリールは、それぞれ前記ハロゲン(vii)、低級アルキ

ル(i)、低級アルカノイル(iv)およびアリール(v)と同義である。

(x)置換アリールにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数1~3の、カルボキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基等があげられる。また、置換位置は特に限定されない。

ここで示したハロゲン、低級アルキルおよび低級アルコキシの低級アルキル部分、低級アルカノイル、アリールならびに複素環基は、それぞれ前記ハロゲン(vii)、低級アルキル(i)、低級アルカノイル(iv)、アリール(v)および複素環基(vi)と同義である。また、ここで示した置換アリールにおける置換基(c)としては、前記置換低級アルキルにおける置換基(ix)の定義であげた基に加え、置換もしくは非置換の低級アルキル〔該低級アルキルは前記低級アルキル(i)と同義であり、該置換低級アルキルにおける置換基は、前記置換低級アルキルにおける置換基の定義であげた基(ix)と同義である〕等があげられる。さらに、ここで示した置換低級アルキル、置換低級アルコキシおよび低級アルカノイルにおける置換基は、前記置換低級アルコキシ等における置換基(a)と同義であり、置換複素環基における置換基は、前記置換アリールにおける置換基(c)と同義である。

(xi)置換複素環基、置換ピペラジニル、置換ピペラジノー１ーイル、それぞれの根元の2つの炭素原子と一緒に形成される置換縮合環、それぞれの根元の2つの炭素原子と一緒に形成される置換のベンゼン環と縮合したシクロアルカン、置換ビフェニリルおよび置換ビフェニルー４ーイルにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数1~3の、カルボキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基等があげられる。また、置換位置は特に限定されない。

ここで示したハロゲン、低級アルキルおよび低級アルコキシの低級アルキル部分、低級アルカノイル、アリールならびに複素環基は、それぞれ前記ハロゲン(vii)、

低級アルキル(i)、低級アルカノイル(iv)、アリール(v)および複素環基(vi)と同義である。

また、ここで示した置換低級アルキル、置換低級アルコキシおよび置換低級アルカノイルにおける置換基は、前記置換低級アルキル等の置換基の定義であげた基(ix)と同義であり、置換アリールおよび置換複素環基における置換基は、前記置換複素環基における置換基(b)と同義である。

以下、式(I)または式(IA)で表される化合物をそれぞれ化合物(I)または化合物(IA)という。他の式番号の化合物についても同様である。

化合物(I)または化合物(IA)の薬理学的に許容される塩は、薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を含む。

化合物(I)または化合物(IA)の薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、酒石酸塩等の有機酸塩等があげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、グリシン、フェニルアラニン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸等の付加塩があげられる。

次に化合物(I)および化合物(IA)の製造法について説明する。

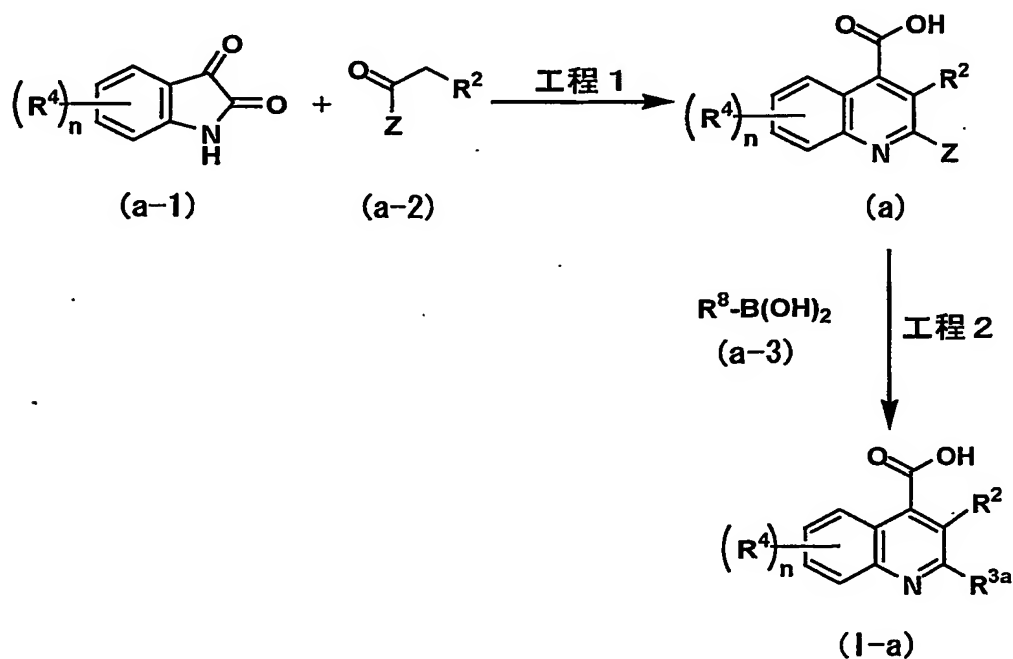
なお、以下に示した製造法において、定義した基が反応条件下変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば官能基の保護、脱保護等〔例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニッ

ク・シンセシス第三版 (Protective Groups in Organic Synthesis, third edition), グリーン (T.W. Greene) 著, ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999年)] の手段に付すことにより容易に製造を実施することができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。

化合物(I)は、例えば以下の工程により製造することができる。

製造法 1

化合物(I)のうち、 R^1 がカルボキシであり、 R^3 が R^{3a} [式中、 R^{3a} は置換基として置換もしくは非置換のアリール (該アリールは前記アリール(v)と同義であり、該置換アリールにおける置換基は前記置換アリールにおける置換基(c)と同義である) を有する置換もしくは非置換のアリール (該アリールは前記アリール(v)と同義であり、該置換アリールにおける置換基は前記置換アリールにおける置換基(x)と同義である) を表す] である化合物(I-a)は、次の反応工程に従い製造することができる。



[式中、Zは置換もしくは非置換のモノハロゲン化アリール (該モノハロゲン化ア

リールのハロゲン部分は塩素、臭素またはヨウ素の各原子を意味し、該モノハロゲン化アリールのアリール部分は前記アリール(v)と同義であり、該置換モノハロゲン化アリールにおける置換基は前記置換アリールにおける置換基(x)と同義(ただしハロゲンを除く)である) または置換もしくは非置換のトリフルオロメタンスルホニルオキシアリール(該トリフルオロメタンスルホニルオキシアリールのアリール部分は前記アリール(v)と同義であり、該置換トリフルオロメタンスルホニルオキシアリールにおける置換基は前記置換アリールにおける置換基(x)と同義(ただしハロゲンを除く)である)を表し、 R^8 は置換もしくは非置換のアリール(該アリールは前記アリール(v)と同義であり、該置換アリールにおける置換基は前記置換アリールにおける置換基(c)と同義である)を表し、n、 R^2 、 R^{3a} および R^4 はそれぞれ前記と同義である]

工程 1:

化合物(a)は、化合物(a-1)を1~2当量の化合物(a-2)と縮合させる[フィッチンガー反応(Pfitzinger反応); ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.), 18巻, 1209頁(1953年)等参照] ことにより得ることができる。

例えば、化合物(a-1)を水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基の水溶液またはアンモニア水等を含有する例えばエタノール、メタノール等の溶媒中、1~2当量の化合物(a-2)と、25°Cから用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~24時間反応させる。この反応混合物を、例えば塩酸等の鉱酸、または例えば酢酸等の有機酸で酸性にすることにより、化合物(a)を得ることができる。

なお、原料である化合物(a-1)は、アドバンスド・ヘテロサイクリック・ケミー(Adv. Het. Chem.), 18巻, 1頁(1975年)等に記載の方法またはそれらに準じて得ることができ、化合物(a-2)は、Zがモノハロゲン化アリールの場合は、市販品としてまたはジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem), 27巻, 70頁(1962年)等に記載の方法もしくはそれらに準じて得ることができ、Zがトリフルオロメタンスルホニルオキシアリールの場合は、市販品としてまたは特

開昭57-161075号公報等に記載の方法もしくはそれらに準じて得ることができる。

工程 2:

化合物(I-a)は、工程1で得られる化合物(a)を、対応するボロン酸試薬（化合物(a-3)）と鈴木-宮浦反応に付す〔鈴木-宮浦反応；ケミカル・レビュー（Chem. Rev.），95巻，2457頁（1995年）等参照〕ことにより得ることができる。

例えば、化合物(a)を、不活性溶媒中、パラジウム触媒、および1~5当量の塩基の存在下、1~2当量の化合物(a-3)と、25℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~24時間反応させることにより化合物(I-a)が得られる。

パラジウム触媒としては、例えばビス（トリ-*o*-トリルホスフィン）パラジウム(II)ジクロリド、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(II)ジクロリド、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等があげられる。

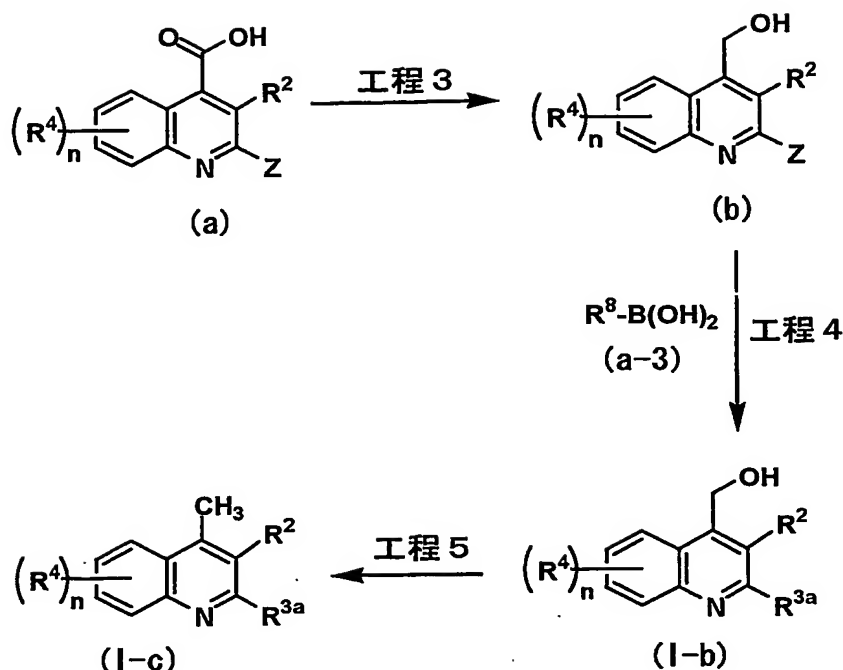
塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム等があげられる。

不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジオキサン等があげられる。

原料である化合物(a-3)は、市販品としてまたはオルガノメタリックス（Organometallics），2巻，1316頁（1983年）等に記載の方法もしくはそれらに準じて得ることができる。

製造法 2

化合物(I)のうち、R¹がヒドロキシメチルまたはメチルであり、R³がR^{3a}（式中、R^{3a}は前記と同義である）である化合物(I-b)または化合物(I-c)は、それぞれ次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、Z、n、R²、R^{3a}、R⁴およびR⁸は、それぞれ前記と同義である)

工程 3:

化合物(b)は、工程 1 で得られる化合物(a)のカルボキシル基を有機合成化学の分野でよく知られた方法〔シンセシス (Synthesis), 929頁 (1985年) 等参照〕で例えばメチルエステル、エチルエステル、ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル等のエステルに変換した後、還元反応〔新実験化学講座 第4版 15 (酸化と還元II), 丸善, 158頁, 179頁 (1977年) 等参照〕に付すことにより得ることができる。

例えば、化合物(a)を不活性溶媒、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、DMF、ジオキサン等の溶媒中で1~5当量の塩基存在下、1~2当量のN,N-ジメチルクロロメタンイミニウムクロリドと-20℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~24時間反応させることにより、対応するN,N-ジメチルアシロキシメタンイミニウムクロリド体得られる。ここで用いられる塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム等があげられる。得られるN,N-ジメチルアシロキシメタンイミニウムクロリド体を、溶媒中、1~5当量の塩基存在下、

1～2当量のヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物と-20℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～24時間反応させることにより、対応するヒドロキシベンゾトリアゾールエステル体を得られる。ここで用いられる溶媒としては、例えばジクロロメタン、DMF等があげられ、塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム等があげられる。

また、化合物(a)を例えば硫酸等の酸触媒存在下、無溶媒または不活性溶媒、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、DMF、ジオキサン等の溶媒中、メタノールまたはエタノール等の対応するアルコールで処理することにより、それぞれ対応するメチルエステルまたはエチルエステル等のエステル体を得られる。

さらに、化合物(a)を例えば塩基の存在下または非存在下、無溶媒または不活性溶媒、例えばベンゼン、トルエン等の溶媒中、塩化チオニルと作用させた後、メタノールまたはエタノール等の対応するアルコールで処理することによっても、それぞれ対応するメチルエステルまたはエチルエステル等のエステル体を得られる。

ここで用いられる塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム等があげられる。

次に、上記で得られるヒドロキシベンゾトリアゾールエステル体またはエステル体を、プロトン性極性溶媒または非プロトン性溶媒中、例えば2～5当量の還元剤存在下、0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～24時間処理することにより化合物(b)が得られる。

プロトン性極性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等があげられ、非プロトン性溶媒としてはテトラヒドロフラン (THF)、ジエチルエーテル等があげられる。

還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム

(LAH)等があげられ、LAHを用いる場合は、非プロトン性溶媒を用いるのが好ましい。

なお、原料のN, N-ジメチルクロロメタンイミニウムクロリドは、オキサリルクロリドとDMFより例えばシンセシス (Synthesis), 929頁 (1985年) 等に記載の方法またはそれらに準じて調製することができる。

工程 4:

工程 2 に記載の方法と同様にして、工程 3 で得られる化合物 (b) と化合物 (a-3) より、化合物 (I-b) を得ることができる。

工程 5:

工程 4 で得られる化合物 (I-b) のヒドロキシメチル基をクロロメチル基に変換し [実験化学講座 第4版 19 (有機合成 I 炭化水素・ハロゲン化物), 丸善, 444頁 (1992年) 参照]、次いで還元反応 [新実験化学講座 第4版 15 (酸化と還元 II), 丸善, 181頁 (1977年) 参照] に付すことにより、化合物 (I-c) を得ることができる。

例えば、化合物 (I-b) を 5~10 当量の塩化チオニル中、0°C から塩化チオニルの沸点の間の温度で、5 分間~24 時間反応させることで対応するクロロメチル体に変換し、続いてこのクロロメチル体を不活性溶媒中、2~5 当量の水素化ホウ素ナトリウム等で、0°C から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5 分間~24 時間処理することにより化合物 (I-c) が得られる。

不活性溶媒としては、例えばジオキサン等があげられる。

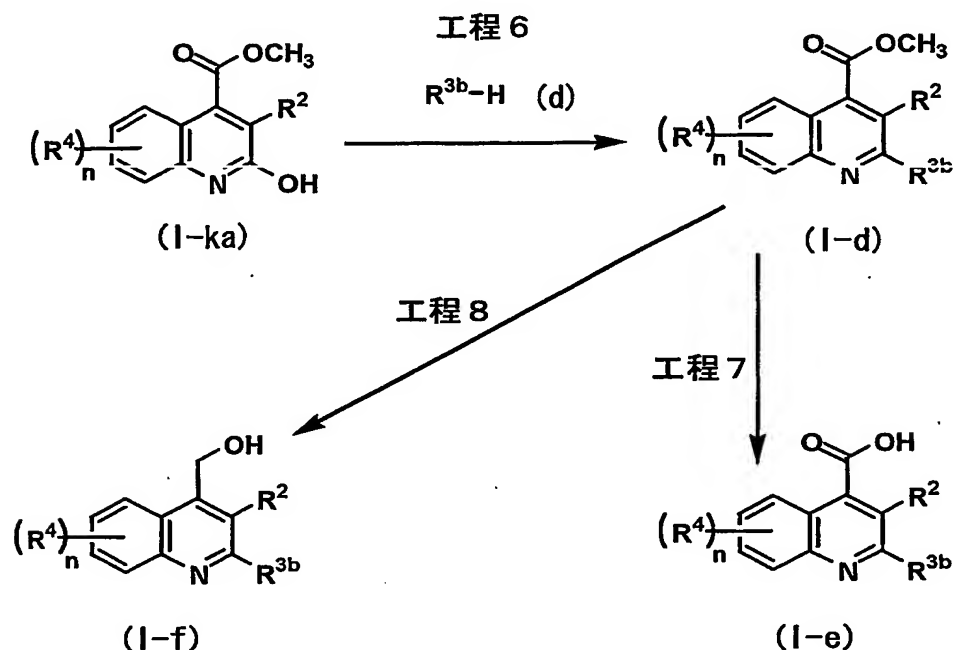
製造法 3

化合物 (I) のうち、 R^3 がヒドロキシまたはハロゲンである化合物 (I-k) は、WO 97/00074 に記載の方法またはそれに準じた方法により得ることができる。

製造法 4

化合物 (I) のうち、 R^1 がメトキシカルボニル、カルボキシまたはヒドロキシメチル

であり、 R^3 が置換もしくは非置換のピペラジーン-1-イルである化合物(I-d)、化合物(I-e)または化合物(I-f)は、次の反応工程に従い製造することができる。



[式中、 n 、 R^2 および R^4 は、それぞれ前記と同義であり、 R^{3b} は置換もしくは非置換のピペラジーン-1-イル（該置換ピペラジーン-1-イルにおける置換基は、前記置換ピペラジーン-1-イルにおける置換基(xi)と同義である）を表す]

工程6:

製造法3で得られる化合物(I-k)のうち R^1 がメトキシカルボニルであり、 R^3 がヒドロキシである化合物(I-ka)のヒドロキシル基を、WO 97/00074に記載の方法またはそれに準じてトリフルオロメタンスルホンオキシ基に変換する。得られるトリフルオロメタンスルホンエートを化合物(d)と反応させることにより、化合物(I-d)を得ることができる。

例えば、化合物(I-ka)を不活性溶媒中、1~3当量の塩基存在下、1~3当量の例えばトリフルオロメタンスルホン酸無水物と、 0°C から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~24時間反応させることにより、トリフルオロメタンスルホンエート体へ変換できる。ここで、用いられる塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム等が

あげられ、不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、DMF、ジオキサン、アセトニトリル等があげられる。続いて該トリフルオロメタンスルホネート体を不活性溶媒中、1~3当量の塩基存在下、1~3当量の化合物(d)と、0°Cから用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~24時間反応させることにより、化合物(l-d)が得られる。ここで用いられる塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム等があげられ、不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、DMF、ジオキサン、アセトニトリル等があげられる。

なお、原料である化合物(d)は、市販品（アルドリッチ等）として得ることができる。

工程 7:

化合物(l-d)を加水分解反応【実験化学講座 第4版 22（有機合成IV 酸・アミノ酸・ペプチド），丸善，7頁（1992年）参照】に付すことにより、化合物(l-e)を得ることができる。

例えば、化合物(l-d)を1~1000当量の水を含む溶媒中、1~10当量の塩基存在下、0°Cから用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~24時間処理することにより、化合物(l-e)が得られる。

不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、トルエン等があげられる。

塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム等があげられる。

工程 8:

化合物(l-d)を還元反応【新実験化学講座 第4版 15（酸化と還元II），丸善，158頁~179頁（1977年）参照】に付すことにより、化合物(l-f)を得ることができる。

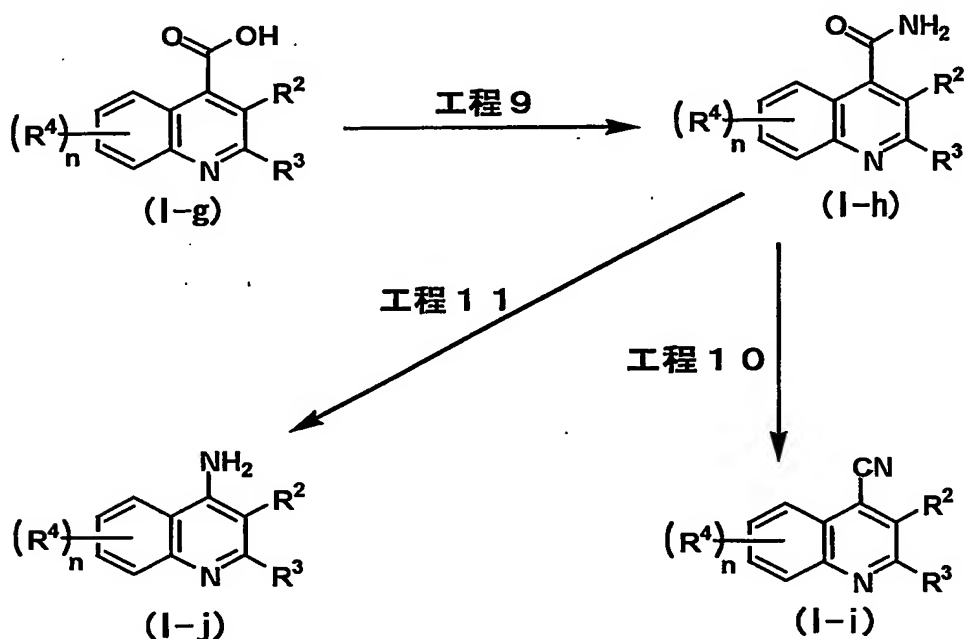
る。

例えば、化合物(1-d)を不活性溶媒中、1～3当量の例えばLAH等の還元剤の存在下、0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～24時間処理することにより、化合物(1-f)を得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、トルエン等があげられる。

製造法 5

化合物(1)のうち、R¹がカルバモイル、シアノまたはアミノである化合物(1-h)、化合物(1-i)または化合物(1-j)は、それぞれ次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、n、R²、R³およびR⁴は、それぞれ前記と同義である)

工程 9:

特開平10-231289号公報、特開平8-3144号公報、WO 95/10505等に記載の方法またはそれらに準じて得られる化合物(1-g)のカルボキシル基をクロロカルボニル基に変換し、この酸塩化物をアンモニア水で処理することにより、化合物(1-h)を得る

ことができる（特開平10-231289号公報等参照）。

例えば、化合物(I-g)を例えばベンゼン、トルエン等の不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下、1～10当量の塩素化剤と、0℃から用いる溶媒または塩素化剤の沸点の間の温度で、5分間～24時間反応させることにより、酸クロリドに変換することができる。用いられる塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム等があげられる。塩素化剤としては、例えば塩化チオニル、塩化ホスホリル、塩化オキサリル等があげられる。

次いで、この酸クロリドを不活性溶媒中、1～5当量のアンモニア水で、0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～24時間処理することにより、化合物(I-h)が得られる。不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、THF、トルエン、DMF、ジメチルスルホキシド等があげられる。

工程 10:

化合物(I-h)を例えば塩素化剤等で処理することにより、化合物(I-i)を得ることができる〔ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー (J. Am. Chem. Soc.) , 70巻, 3315頁 (1948年) 参照〕。

例えば、化合物(I-h)を1～10当量の塩素化剤中、0℃から用いる塩素化剤の沸点の間の温度で、5分間～24時間処理することにより、化合物(I-i)が得られる。

塩素化剤としては、例えば塩化チオニル、塩化ホスホリル、塩化オキサリル等があげられる。

工程 11:

化合物(I-h)のカルバモイル基を例えば次亜塩素酸塩または次亜臭素酸塩等で処理することにより、化合物(I-j)を得ることができる〔ホフマン転位 (Hofmann転位) ; 実験化学講座 第4版 20 (有機合成II アルコール・アミン) , 丸善, 304頁

〔1991年〕参照〕。

例えば、化合物(I-h)をプロトン性極性溶媒中、1～5当量の次亜塩素酸塩または次亜臭素酸塩等と、0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～24時間処理することにより、化合物(I-j)が得られる。

プロトン性極性溶媒としては、例えば水、エタノール、メタノール等があげられる。

製造法 6

化合物(I)のうち、R¹がメトキシカルボニルもしくはヒドロキシメチルまたはメチルである化合物は、それぞれ製造法2の工程3および工程5に記載の方法またはそれらに準じて、製造法5で用いた原料化合物(I-g)から製造することもできる。

製造法 7

化合物(I)は上記製造法1～6に記載の方法以外にも、例えば以下に示す方法により製造することができる。

例えば、化合物(I)のうち、R¹が置換もしくは非置換の低級アルキル、 $-C(=Y)R^9$ （式中、YおよびR⁹はそれぞれ前記と同義である）、ヒドロキシ、ハロゲン、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノである化合物は、例えば特開平8-3144号公報、WO 95/10505等に記載の方法もしくはそれらに準じた方法または有機化学の分野でよく知られている手法により製造することができる。

また、化合物(I)のうち、R²とR³がそれぞれの根元の2つの炭素原子と一緒になって置換もしくは非置換の縮合環を形成する化合物は、例えばバイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorg. Med. Chem. Lett.) , 8巻, 307頁 (1998年)、特開平6-306079号公報等に記載の方法もしくはそれらに準じた方法または有機化学の分野でよく知られている手法により製造することができる。

化合物(I)、中間体および原料化合物における各官能基の変換および置換基に

含まれる官能基の変換は、上記工程以外にも公知の他の方法〔例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版（Comprehensive Organic Transformations, second edition）、ラロック（R. C. Larock）著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド（John Wiley & Sons Inc.）（1999年）等に記載の方法〕等によっても行うことができる。

さらに、上記の方法等を適宜組み合わせることで、所望の位置に所望の官能基を有する化合物（I）を得ることができる。

なお、化合物（IA）に関しても上記化合物（I）と同様に製造することができる。

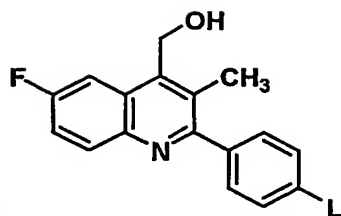
上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

化合物（I）または（IA）の中には、幾何異性体、光学異性体等の立体異性体が存在し得るものもあるが、これらを含め可能な全ての異性体および該異性体のいかなる比率における混合物も本発明のPDE10A阻害剤に使用することができる。

化合物（I）または（IA）の塩を取得したいとき、化合物（I）または（IA）が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物（I）または（IA）を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて単離、精製すればよい。

また、化合物（I）または（IA）およびそれらの薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明のPDE10阻害剤に使用することができる。

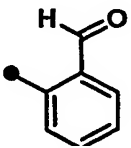
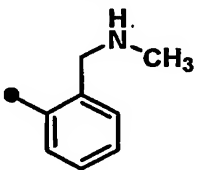
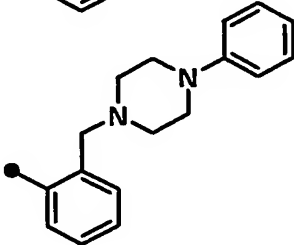
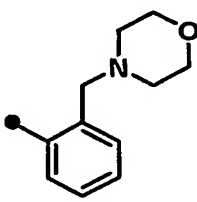
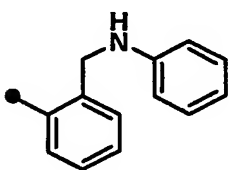


本発明によって得られる化合物（IA）の具体例を第1表～第3表に示す。ただし、本発明の化合物はこれらに限定されることはない。

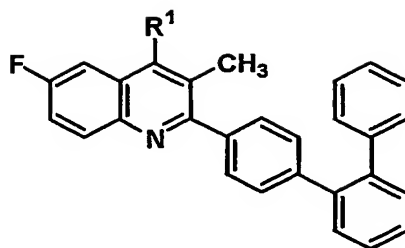


第 1 表

化合物番号	L
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

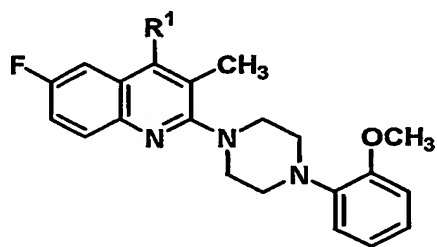
第1表つづき

化合物番号	L
9	
10	
11	
12	 塩酸塩
13	
14	 塩酸塩
21	



第 2 表


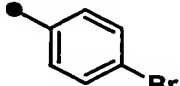

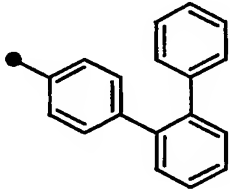

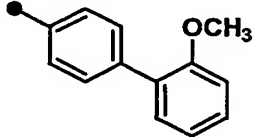

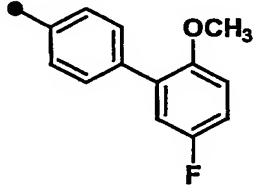

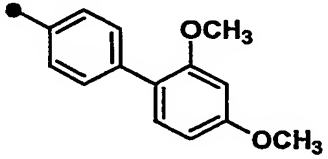
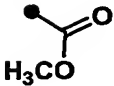

化合物番号	R¹
15	
16	
17	
18	




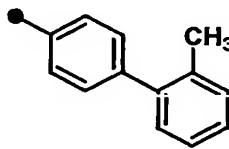

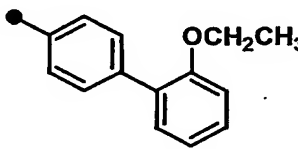

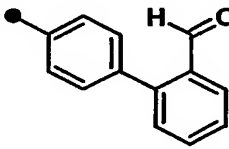

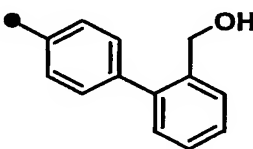
第 3 表

化合物番号	R¹
19	
20	


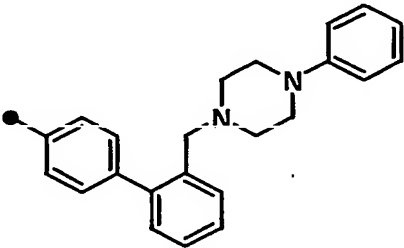

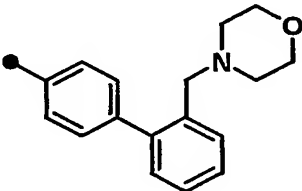

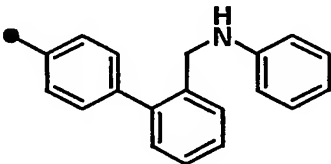

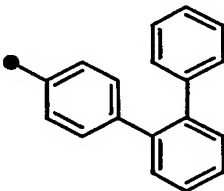

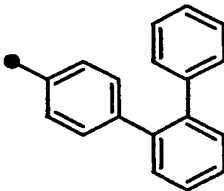
本発明のPDE阻害剤には上記第1表～第3表にあげた化合物が使用されるが、それらの他に本発明で使用される化合物の具体例を第4表に示す。ただし、本発明に使用される化合物はこれらに限定されることはない。

第4表		
化合物番号	R ¹	R ³
A		
C		
D		
E		
F		
G		

第4表つづき

化合物番号	R ¹	R ³
H		
I		
J		
K		

第4表つづき

化合物番号	R ¹	R ³
L		
M		
N		
O		
P		

次に、代表的な化合物(I)の薬理作用について実験例により具体的に説明する。

試験例1：PDE10A活性阻害作用（³H]cAMP分解阻害試験）

配列番号 1 および配列番号 2 に記載された塩基配列を有するそれぞれのDNAをプライマーとして、ヒト腎臓cDNAを鋳型としてPCRを行い、増幅された断片を含有するプラスミドを作製した。該プラスミドを制限酵素Pst I およびXba I で切断し、0.7kbのPst I -Xba I 断片を取得した。

一方、GenBank, ACCESSION W04835のESTクローン（コスモ・バイオ，東京）を制限酵素Kpn I およびPst I で切断し、1.5kbのKpn I -Pst I 断片を取得した。

得られた、0.7kbのPst I -Xba I 断片と1.5kbのKpn I -Pst I 断片を、pBluescript II KS(-) (STRATAGENE, La Jolla, CA, USA) のKpn I -Xba I サイトにサブクロニングし、PDE10Aの触媒領域を完全に含むcDNA断片を有するプラスミドを構築した。続いて、該プラスミドを制限酵素Kpn I およびNot I で切断し、2.2kbのKpn I -Not I 断片を取得した。

得られた、2.2kbのKpn I -Not I 断片と、配列番号 3 および配列番号 4 に記載された塩基配列を有する合成DNAにより作製したBamH I -Kpn I 切断面を有するリンカーを、pVL1393 (PharMingen, San Diego, CA, USA) のBamH I -Not I サイトにサブクロニングし、バキュロウイルス作製用プラスミドを得た。該プラスミドには、メチオニン、FLAGタグおよびPDE10A [GenBank, ACCESSION NP_006652 : ジーン (Gene), 234巻, 109頁 (1999年)、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.), 274巻, 18438頁 (1999年)] の64番目～779番目のアミノ酸配列を有するペプチドが、この順に結合したペプチドをコードするDNAを含有している。

なお、上記遺伝子組み換え操作は、モレキュラー・クローニング 第2版 コールド・スプリング・ハーバー・ラボラトリー・プレス ニューヨーク (Molecular Cloning, 2nd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York) (1989年) に記載の方法に準じて行った。

PDE10Aの発現は、昆虫細胞を用い、バキュロウイルス発現ベクターシステムマニュアル (PharMingen) に従って行った。昆虫細胞としてはSf9細胞 (旭テクノグラス, 東京) を用いた。本マニュアルに従って作製されたPDE10A発現用ウイ

ルスを含む上清(co-transfection sup)をSf9細胞に感染させ、27°Cで4日間培養した。細胞を回収し、リン酸緩衝液(PBS; phosphate-buffered saline)で洗浄後、抽出液[20mmol/L トリスアセテート(Tris-acetate) (pH7.5)、2 mmol/L MgCl_2 、1 mmol/L ジチオスレイトール、1 mmol/L エチレンジアミンテトラ酢酸(EDTA)、0.25 mol/L スクロース(sucrose)、250 unit/mL アプロチニン、40 $\mu\text{g/mL}$ フッ化フェニルメチルスルホニル、1 $\mu\text{g/mL}$ ペプスタチンA]に懸濁した。超音波破砕機(TOMY model UR-200R, TOMY, 東京)を用い、氷中にて最高出力で5秒間×5回の条件により細胞を破壊した。可溶性画分を10000 rpm、4°C、30分間の遠心により取得し、得られた可溶性画分をPDE活性測定に用いた。

PDE活性は、メソッズ・イン・エンザイモロジー (Methods Enzymol.), 159巻, 457頁 (1988年)に記載の方法に従って測定した。

[^3H]cAMPを基質として、300 μL の50 mmol/L N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-2-アミノエタンサルホン酸 (N,N-bis(2-hydroxyethyl)-2-aminoethanesulfonic acid) (pH7.2)、1 mmol/L MgCl_2 、0.1 mmol/L エチレングリコールビス (β -アミノエチルエーテル)-N,N,N',N'-テトラ酢酸 (ethylene glycol-bis(β -aminoethylether)-N,N,N',N'-tetraacetic acid; EGTA) を含む反応液中で酵素反応を行った。基質濃度は、0.2 $\mu\text{mol/L}$ とした。酵素希釈液95 μL に、試験化合物5 μL (DMSO溶液) および基質溶液200 μL を添加し、30°Cで20分間インキュベートした後、HClを添加して反応を停止した。反応生成物 (5'-AMP) を5'-ヌクレオチダーゼによってアデノシンに変換し、DEAE-Sephadex A-25カラム (Amersham Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden) で未反応物と分離した。溶出液をシンチレーションバイアルに移し、ウルチマゴールド (Packard Instrument, Meriden, CT, USA) を6mL加え、液体シンチレーションカウンター (Beckman LS6500, Beckman, 東京) を用いて放射活性を2分間測定した。非触媒的水解量は酵素希釈液を添加しない場合の [^3H]cAMP分解量とした。可溶性画分による分解量は全分解量から非触媒的水解量を差し引くことにより求めた。試験化合物の [^3H]cAMP分解阻害活性を、 [^3H]cAMP分解阻害率 (%) および [^3H]cAMP分解を50%阻害する濃度 (IC_{50}) として第5表に示す。

第5表

化合物番号	[³ H]cAMP 分解阻害率 (%) (試験化合物濃度 1 μ mol/L)	IC ₅₀ (nmol/L)
C	99	0.9
D	99	11
H	97	47
I	99	5.5
J	99	16
K	90	NT
L	99	21
M	98	27
N	99	13
O	94	33
1	99	4.2
2	97	66
3	97	76
4	83	NT
6	91	98
7	97	34
8	68	NT
11	90	173
12	96	68
13	90	103
16	80	NT
17	70	373
18	97	4.8

NT= 未実施

試験例 2 : 6-ヒドロキシドパミン (6-OHDA) 処置ラットにおけるハイパーキネジアに対する作用試験

齧歯類は、6-OHDAにより片側黒質-線条体を破壊すると破壊側の線条体内ドパミン受容体の感受性が亢進し、これにL-ドーパ (L-DOPA) 等のドパミン作用増強物質の投与を行うと破壊側とは逆側に回転行動を起こす。この動物モデルは、長い間パーキンソン病の優れた実験モデルとして位置づけられており、パーキンソン病治療薬の探索研究に用いられている [ニューロロジー・アンド・ニューロバイオロジー (Neurol. Neurobiol.), 33巻, 1頁 (1987年)]。また、6-OHDA処置ラットへのL-DOPAの反復投与は、パーキンソン病治療薬L-DOPAの長期投与によって引き起こされる副作用であるジスキネジアの類似のモデルであると考えられている [エクスペリメンタル・ニューロロジー (Exp. Neurol.), 151巻, 334頁 (1998年)]。

本試験では、6週齢の雄性ラット (系統名 Crj:CD(SD) IGS) を、日本チャールスリバーより購入し、6日間の馴化飼育の後に使用した。ラットをペントバルビタールナトリウムにて麻酔 (40 mg/kg、腹腔内投与) 後、0.05%アスコルビン酸を含有する生理食塩水 2 μ Lに6-ヒドロキシドパミン臭化水素酸塩 (6-OHDA hydrobromide) 8 μ g を溶解した調製液を内側前脳束に3分間かけて注入することにより、片側黒質-線条体神経を破壊した。なお、ノルアドレナリンニューロンを保護する目的で、手術30分前にデシプラミン塩酸塩 25 mg/kg を腹腔内投与した。

6-OHDAを注入して7日後、ラットにドパミン作動薬であるアポモルフィン 0.1 mg/kgを皮下投与し、回転行動が認められた個体を破壊が成功したパーキンソン病モデルラットとして、以下の試験に使用した。

アポモルフィン投与後14日間休薬させた後、ラットにL-DOPAおよびベンセラジドをそれぞれ 100 mg/kg、25 mg/kgの投与量で経口投与してハイパーキネジアを惹起させた。この際、投与直後から60分間の回転数を測定し、その回転数の結果をもとに、群間における回転数の平均値に統計的有意差が無いよう、一群の例数が8になるようにラットをA群およびB群に割り付けた。回転数の測定に

は、自動回転行動測定装置を用い、180度回転した場合を1カウントと判定した。結果、A群における60分間の平均回転数は 1389 ± 196 であり、B群では 1396 ± 212 であった。

群を割り付けた7日後に、同様に60分間の回転数の測定を行った。A群にはベヒクル(0.5%メチルセルロース水溶液)を腹腔内投与し、B群には試験化合物を 50 mg/kg の投与量で腹腔内に投与した。その直後に、AおよびB群にL-DOPA 30 mg/kg およびベンセラジド 7.5 mg/kg を経口投与し、5分間毎に60分間の回転数を測定した。

ベヒクル投与群(A群)においては、60分間の総回転数は 1298 ± 193 回転であった。一方、化合物12を投与した群(B群)では 48 ± 20 回転であった。ベヒクル投与群と試験化合物投与群の総回転数を、student's t testによって統計学的に比較検討した結果、この差は危険率0.1%未満で有意な差であった。

以上の結果から、化合物(I)を投与することにより、6-OHDA処置ラットにおけるハイパーキネジアが抑制されることが明らかとなった。すなわち、化合物(I)を含めPDE10A阻害剤はジスキネジアを軽減させることができると考えられる。

試験例3：細胞増殖抑制作用

生体外細胞増殖アッセイ [3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウム ブロミド [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT)] -系比色アッセイ [Leukemia, 7巻、1637頁、(1993年)] } を用いて、MDA-MB-231 (ヒト乳癌細胞; アメリカン タイプ カルチャー コレクション社製) を対象に化合物12の細胞増殖抑制作用を検討した。

MDA-MB-231 (2.5×10^4 個/mL、 $270\text{ }\mu\text{L}$)を48ウェルプレートに播種し、一晚培養した。なお、培養に際しては10%ウシ胎仔血清(ハイクローン社製)、 0.05 units/mL ペニシリン(ギブコ社製)および $0.05\text{ }\mu\text{g/mL}$ ストレプトマイシン(ギブコ社製)を含むLeibovitz's L-15(ギブコ社製)を培地として使用した。 0.1% ジメチルスルホキシド(DMSO; 和光純薬工業製)を含む同培地に溶解した化合物12 $30\text{ }\mu\text{L}$ を各ウェ

ルに添加した。3日間培養した後、30 μ LのMTT（同仁化学研究所製、PBSにて5 mg/mLの濃度に調整）を各ウェルに添加した。4時間培養した後、900 μ LのDMSOを添加して細胞を溶解した。細胞の溶解液各200 μ Lを96ウェルプレートに移し、蛍光強度OD₅₉₀₋₆₃₀をAutomated microplate reader EL340（バイオテックインスツルメンツ社製）により測定した。細胞増殖の阻害率(%)は、化合物12（化合物12および0.1% DMSOを含む培地）を添加した群の蛍光強度(OD₅₉₀₋₆₃₀)をOD(sample)、化合物を添加しない群（0.1% DMSOを含む培地のみを添加した群）の蛍光強度（OD₅₉₀₋₆₃₀）をOD(control)、0.1% DMSOを含む同培地の蛍光強度(OD₅₉₀₋₆₃₀)をOD(blank)として、下記の式から算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = 100 - \left[\frac{\text{OD(sample)} - \text{OD(blank)}}{\text{OD(control)} - \text{OD(blank)}} \times 100 \right]$$

化合物12はMDA-MB-231の増殖に対して、10 μ mol/Lで39%の抑制作用を示した。

本試験の結果から、化合物(I)もしくは(IA)またはそれらの薬理学的に許容される塩は、ヒト乳癌の治療薬として有効であることが示唆された。

以上のことから化合物(I)もしくは(IA)またはそれらの薬理学的に許容される塩は、PDE10A阻害作用を有しており、PDE10A機能亢進に由来する各種疾患〔例えばパーキンソン病、振戦、ジスキネジア（L-DOPA誘発ジスキネジア、遅発性ジスキネジア、ミオクローヌス、チック、トゥレット症候群）、ハンチントン病、ジストニア、不安障害（パニック発作およびパニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、身体障害または物質による不安）、気分障害（うつ病、気分変調性障害、双極性障害、気分循環性障害）、認知障害（失語症、失行、失認、譫妄、痴呆、健忘）、薬物の濫用やその使用中止に伴う情動的障害、精神分裂病およびその関連障害（短期精神病性障害、分裂病様障害、分裂感情障害、妄想障害）、脳血管疾患（一過性脳虚血性発作(TIA)、虚血性発作、頭蓋内出血、クモ膜下出血）、頭部外傷、性機能不全（勃起機能不全）、糖尿病、虚血性心疾患（狭心症、急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞）、腎疾患（急性腎不全、慢性腎不全、糸球体腎炎）、末梢脈管疾患（末梢動脈閉塞、

閉塞性血栓性血管炎、レイノー病とレイノー現象、肢端チアノーゼ、先（肢）端紅痛症）、高血圧、尿失禁（一過性尿失禁、恒常性尿失禁）、自己免疫疾患（慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、変形性関節症、多発性硬化症、乾癬）、肺疾患（慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、肺気腫、喘息）、アレルギー性疾患（かゆみ、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎）、消化器疾患、骨粗鬆症、避妊、痛み（急性術後疼痛、癌性疼痛、神経障害性疼痛、心因性疼痛症候群）、悪性腫瘍等] に有用であると考えられる。

化合物(I)もしくは(IA)またはそれらの薬理的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物または人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物(I)もしくは(IA)またはそれらの薬理的に許容される塩を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理的に許容される一種またはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内等の非経口をあげることができる。

投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、注射剤等があげられる。

使用される製剤用担体としては、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン酸エステル、ポリビニルアルコール、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノール等があげられる。また、本発明に係わる医薬製剤は、その他の各種の賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、等張化剤、乳化剤等を含有していてもよい。

化合物(I)もしくは化合物(IA)またはそれらの薬理的に許容される塩は、上記の目的で用いる場合、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与

される。その投与量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度等により異なるが、通常、成人1人、1日当り1~900mg、好ましくは1~200mgを、3~4回に分けて投与するのが好ましい。しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件等により変動する。

発明を実施するための最良の形態

以下に、本発明を実施例および参考例によりさらに具体的に説明する。ただし、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されることはない。

参考例および実施例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル($^1\text{H-NMR}$)において、シグナルの多重度の表記としては通常用いられるものを用いるが、brとは見かけ上広いシグナルであることを表す。

参考例1：2-(4-ブロモフェニル)-6-フルオロ-3-メチルキノリン-4-カルボン酸(化合物A)

5-フルオロイサチン2.33 g(14.08 mmol)および4-ブロモプロピオフェノン2.00 g(9.39 mmol)をエタノール 24 mLに溶解し、6 mol/L水酸化カリウム水溶液24 mLを加え、終夜加熱還流した。反応終了後、水150 mLおよびジエチルエーテル39 mLを加え、分液した。得られた水層を氷冷下で攪拌し、酢酸を液性が酸性になるまでゆっくりと加えた。析出した結晶を濾取し、水20 mLで洗浄することにより標題化合物(化合物A) 3.27 gを白色結晶として得た(収率97%)。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, DMSO-d_6) : 8.14 (dd, $J = 5.7, 9.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.78-7.68 (m, 1H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J = 2.7, 9.9$ Hz, 1H), 3.4 (brs, 1H), 2.39 (s, 3H)

Mass (m/z) : 359 (M^-1), 361 (M^+1)

IR (KBr) : 1620, 1595, 1504, 1392, 1244, 1194, 1012, 991, 831 cm^{-1}

融点 : $> 300^\circ\text{C}$

参考例2：6-フルオロ-3-メチル-2-([1, 1': 2', 1''-テルフェニル]-4-イル)キノリン-4-カルボン酸(化合物C)

参考例1で得られた化合物A 100 mg (0.28 mmol)、2-ビフェニルホウ酸 66 mg (0.34 mmol) およびピス(トリ-オ-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド 22 mg (0.03 mmol) をエタノール 4 mL に溶解し、トリエチルアミン 0.12 mL (0.83 mmol) を加え、90 °C で約2時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去し、得られた残渣に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液50 mL、ジエチルエーテルを加えて洗浄した。水層を濾過した後、濾液を氷冷下で攪拌し、酢酸を液性が中性になるまでゆっくりと滴下した。析出した結晶を濾取し、DMF-水混合溶媒で再結晶することにより、標題化合物(化合物C) 70 mg を白色粉末として得た(収率58%)。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 8.13 (dd, $J = 5.7, 9.2$ Hz, 1H), 7.70 (dt, $J = 3.0, 9.2$ Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 8H), 7.29-7.17 (m, 7H), 2.36 (s, 3H)

Mass (m/z) : 434 ($M+1$)

IR (KBr) : 3100, 2500, 1718, 1626, 1504, 1475, 1284, 1238, 1192, 1007, 989, 829, 750, 702 cm^{-1}

融点 : > 300 °C

参考例2と同様にして、対応するホウ酸試薬を用いて以下参考例3～8を実施し、化合物D～FおよびH～Jを得た。

参考例3：6-フルオロ-2-(2'-メトキシビフェニル-4-イル)-3-メチルキノリン-4-カルボン酸(化合物D)

収率 : 70% (酢酸エチルで再結晶 : 白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 8.14 (dd, $J = 5.4, 9.2$ Hz, 1H), 7.76-7.60 (m, 5H), 7.49 (dd, $J = 2.4, 9.7$ Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)

Mass (m/z) : 388 (M+1)

IR (KBr) : 1626, 1599, 1506, 1489, 1234, 1190, 1028, 746, 737 cm^{-1}

融点 : 293-295 $^{\circ}\text{C}$

参考例 4 : 6-フルオロ-2-(5'-フルオロ-2'-メトキシビフェニル-4-イル)-3-メチルキノリン-4-カルボン酸 (化合物 E)

収率 : 42% (酢酸エチルで再結晶 ; 白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$) : 8.14 (dd, $J = 5.4, 9.2$ Hz, 1H), 7.73-7.66 (m, 5H), 7.50 (dd, $J = 2.7, 9.7$ Hz, 1H), 7.25 (dt, $J = 2.7, 9.2$ Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)

Mass (m/z) : 406 (M+1)

IR (KBr) : 1707, 1626, 1495, 1392, 1252, 1236, 1190, 1041, 721 cm^{-1}

融点 : > 300 $^{\circ}\text{C}$

参考例 5 : 2-(2', 4'-ジメトキシビフェニル-4-イル)-6-フルオロ-3-メチルキノリン-4-カルボン酸 (化合物 F)

収率 : 69% (酢酸エチルで再結晶 ; 白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$) : 8.13 (dd, $J = 5.4, 9.2$ Hz, 1H), 7.72 (dt, $J = 2.7, 9.2$ Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 4H), 7.48 (dd, $J = 2.7, 9.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 2.7, 8.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)

Mass (m/z) : 418 (M+1)

IR (KBr) : 2931, 2839, 1709, 1701, 1608, 1579, 1498, 1302, 1282, 1246, 1236, 1205, 1030, 821 cm^{-1}

融点 : > 300 $^{\circ}\text{C}$

参考例 6 : 6-フルオロ-3-メチル-2-(2'-メチルビフェニル-4-イル)キノリン-4-カルボン酸 (化合物 H)

収率 : 65% (エタノール-水混合溶媒で再結晶 ; 茶色粒状晶)

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 8.14 (dd, $J = 5.7, 9.2$ Hz, 1H), 7.74-7.67 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)

Mass (m/z) : 372 ($M+1$)

IR (KBr) : 2990, 1714, 1709, 1504, 1485, 1387, 1236, 1192, 858, 825, 752, 716 cm^{-1}

融点 : 260 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

参考例 7 : 2-(2'-エトキシビフェニル-4-イル)-6-フルオロ-3-メチルキノリン-4-カルボン酸 (化合物 I)

収率 : 23% (エタノール-水混合溶媒で再結晶 ; 白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 8.13 (dd, $J = 5.4, 9.2$ Hz, 1H), 7.75-7.61 (m, 5H), 7.48 (dd, $J = 2.4, 9.7$ Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 2H), 7.15-7.00 (m, 2H), 4.09 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)

Mass (m/z) : 402 ($M+1$)

IR (KBr) : 1626, 1487, 1394, 1236, 1043, 754 cm^{-1}

融点 : 225-227 $^{\circ}\text{C}$

参考例 8 : 6-フルオロ-2-(2'-ホルミルビフェニル-4-イル)-3-メチルキノリン-4-カルボン酸 (化合物 J)

収率 : 90% (エタノール-水混合溶媒で再結晶 ; 白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 9.99 (s, 1H), 8.07 (dd, $J = 5.7, 9.2$ Hz, 1H),

7.97 (dd, $J = 1.1, 9.2$ Hz, 1H), 7.83–7.78 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.68–7.55 (m, 4H), 2.44 (s, 3H)

Mass (m/z): 386 ($M+1$)

IR (KBr): 1703, 1693, 1238, 1196, 1097, 991, 858, 769, 756, 719 cm^{-1}

融点: > 300 °C

参考例 9: 6-フルオロ-2-(2'-ヒドロキシメチルビフェニル-4-イル)-3-メチルキノリン-4-カルボン酸 (化合物 K)

参考例 8 で得られた化合物 J 300 mg (0.78 mmol) をメタノール 20 mL に溶解し、この溶液へ水 0.5 mL に溶解した水素化ホウ素ナトリウム 12 mg (0.31 mmol) を室温で、ゆっくりと滴下した。反応混合物を 60 °C で 2 時間加熱還流後、室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液 2 mL を加え、1 時間攪拌した。溶媒を留去した後、水 50 mL を加え、さらに 2 mol/L の塩酸を液性が中性になるまで加えた。析出した結晶を濾取し標題化合物 (化合物 K) 174 mg を白色粉末として得た (収率 58%)。

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 8.15 (dd, $J = 5.7, 9.4$ Hz, 1H), 7.77–7.68 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.63–7.52 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.45–7.31 (m, 3H), 5.21 (brs, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.48 (s, 3H)

Mass (m/z): 388 ($M+1$)

IR (KBr): 1620, 1504, 1356, 1296, 1248, 1196, 831 cm^{-1}

融点: 258–260 °C

参考例 10: 6-フルオロ-3-メチル-2-[2'-(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチルビフェニル-4-イル]キノリン-4-カルボン酸 (化合物 L)

参考例 8 で得られた化合物 J 400 mg (1.03 mmol) をジクロロメタン 7 mL に溶解し、フェニルピペラジン 0.24 mL (1.57 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム

308 mg (1.45 mmol) および酢酸0.5 mLを加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応混合物に水100 mLを加え、クロロホルム200 mLで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をエタノール、DMF-水混合溶媒で再結晶することにより、標題化合物(化合物L) 447 mgを白色粉末として得た(収率81%)。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 8.13 (dd, $J = 5.7, 9.2$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.74–7.58 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J = 2.7, 10.0$ Hz, 1H), 7.45–7.34 (m, 3H), 7.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.75 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.10 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 2.52 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 2.44 (s, 3H)

Mass (m/z) : 532 ($M+1$)

IR (KBr) : 1599, 1498, 1396, 1338, 1234, 1184, 837, 768 cm^{-1}

融点 : 189–190 $^{\circ}\text{C}$

参考例 10と同様にして、対応するアミンを用いて以下参考例 11～12を実施し、化合物M～Nを得た。

参考例 11 : 6-フルオロ-3-メチル-2-(2'-モルホリノメチルピフェニル-4-イル)キノリン-4-カルボン酸(化合物M)

収率 : 80%(エタノール-水混合溶媒で再結晶 ; うす黄色粉末)

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 8.14 (dd, $J = 5.9, 9.4$ Hz, 1H), 7.75–7.69 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.56–7.48 (m, 2H), 7.43–7.32 (m, 3H), 3.55 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.34 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H)

Mass (m/z) : 457 ($M+1$)

IR (KBr) : 1626, 1604, 1601, 1495, 1385, 1333, 1230, 1186, 1134, 987, 829,

750 cm^{-1}

融点 : 163–165 $^{\circ}\text{C}$

参考例 12 : 6-フルオロ-3-メチル-2-[2'-(フェニルアミノ)メチル
ビフェニル-4-イル]キノリン-4-カルボン酸 (化合物N)

収率 : 64% (エタノール-水混合溶媒で再結晶 ; 白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$) : 8.15 (dd, $J = 5.4, 9.2$ Hz, 1H), 7.75–7.69 (m, 1H),
7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.54–7.48 (m, 2H),
7.40–7.36 (m, 3H), 7.00 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.48 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H),
6.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.45 (s, 3H)

Mass (m/z) : 463 ($M+1$)

IR (KBr) : 1716, 1624, 1616, 1602, 1558, 1508, 1238, 1191, 750 cm^{-1}

融点 : 222–224 $^{\circ}\text{C}$

参考例 13 : 6-フルオロ-3-メチル-2-([1, 1' : 2', 1''-テル
フェニル]-4-イル)キノリン-4-カルボキサミド (化合物O)

参考例 2 で得られた化合物 C 615 mg (1.42 mmol) を、氷冷した塩化チオニル 6 mL にゆっくりと加え、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、塩化チオニルを留去し、トルエン 50 mL を加え、再び溶媒を留去した。得られた残渣に THF 20 mL を加え、氷冷下でアンモニア水 5 mL をゆっくりと加え、室温で 30 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水 = 100/10/1) で精製した後、エタノール-水混合溶媒で再結晶することにより、標題化合物 (化合物 O) 270 mg (0.625 mmol) を淡茶褐色結晶として得た (収率 44%)。

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 8.11 (dd, $J = 5.3, 9.2$ Hz, 1H), 7.55–7.41 (m, 7H),
7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.26–7.24 (m, 4H), 6.15

(brs, 1H), 5.90 (brs, 1H), 2.44 (s, 3H)

Mass (m/z) : 433 (M+1)

IR (KBr) : 1684, 1668, 1626, 1497, 1398, 1234, 831, 748 cm^{-1}

融点 : 243–246 °C

参考例 14 : 4-アミノ-6-フルオロ-3-メチル-2-([1, 1' : 2', 1' '-テルフェニル]-4-イル)キノリン (化合物 P)

氷冷した17%水酸化カリウム水溶液1.6 mLに、臭素0.046 mL (0.90mmol) および参考例 13 で得られる化合物 O 300 mg (0.69 mmol) を順次加えた。溶液が均一化した後に、70 °Cで1時間攪拌した。反応終了後、氷冷下で、酢酸を加え液性を酸性に調整し、引き続き2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液で液性を中性に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水、水、各100 mLで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をエタノール-水混合溶媒で再結晶することで、標題化合物 (化合物 P) 117 mg (0.29 mmol) を白色結晶として得た (収率 42%)。

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 8.03 (dd, $J = 5.4, 9.2$ Hz, 1H), 7.49–7.32 (m, 5H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.27–7.19 (m, 6H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.62 (brs, 2H), 2.17 (s, 3H)

Mass (m/z) : 405 (M+1)

IR (KBr) : 1641, 1633, 1502, 1377, 1203, 1009, 850, 833, 748 cm^{-1}

融点 : 227–229 °C

参考例 2 と同様にして、後述する実施例 21 で得られる化合物 B とそれぞれ対応するホウ酸試薬を用いて以下実施例 1～9 を実施し、化合物 1～9 を得た。

実施例 1 : 6-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-3-メチル-2-([1, 1' : 2', 1' '-テルフェニル]-4-イル)キノリン (化合物 1)

収率：48%(エタノール-水混合溶媒で再結晶；白色結晶)

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 8.04 (dd, J = 5.7, 9.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 2.7, 11.1 Hz, 1H), 7.61 (dt, J = 2.7, 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32-7.17 (m, 3H), 5.35 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H)

Mass (m/z) : 420 ($M+1$)

IR (KBr) : 3156, 1626, 1500, 1473, 1354, 1190, 1004, 831, 748, 702 cm^{-1}

融点：121-123 $^{\circ}\text{C}$

実施例2：6-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-2-(2'-メトキシビフェニル-4-イル)-3-メチルキノリン(化合物2)

収率：42%(エタノール-水混合溶媒で再結晶；白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 8.04 (dd, J = 5.9, 9.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 3.0, 11.3 Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 5H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.17-7.05 (m, 2H), 5.38 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.92 (s, 3H)

Mass (m/z) : 374 ($M+1$)

IR (KBr) : 1502, 1495, 1238, 1190, 1005, 829, 750 cm^{-1}

融点：178-179 $^{\circ}\text{C}$

実施例3：2-(2'-エトキシビフェニル-4-イル)-6-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-3-メチルキノリン(化合物3)

収率：45%(エタノールで再結晶；白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 8.05 (dd, J = 5.9, 9.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 2.7,

11.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.67–7.57 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42–7.32 (m, 2H), 7.15–7.03 (m, 2H), 5.39 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

Mass (m/z) : 388 (M+1)

IR (KBr) : 1502, 1487, 1435, 1236, 1192, 1045, 1005, 750 cm⁻¹

融点 : 140–143 °C

実施例 4 : 2- (3'-エトキシビフェニル-4-イル) -6-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-3-メチルキノリン (化合物 4)

収率 : 51% (エタノールで再結晶 ; 白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 8.05 (dd, J = 5.9, 9.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 2.7, 11.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32–7.26 (m, 3H), 6.95 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 5.39 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.13 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

Mass (m/z) : 388 (M+1)

IR (KBr) : 1604, 1581, 1504, 1485, 1300, 1209, 1190, 1053, 850, 843, 781 cm⁻¹

融点 : 199–200 °C

実施例 5 : 2- (4'-エトキシビフェニル-4-イル) -6-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-3-メチルキノリン (化合物 5)

収率 : 70% (エタノールで再結晶 ; 白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 8.05 (dd, J = 5.9, 7.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 3.0, 11.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.71–7.65 (m, 1H), 7.69 (d, J =

8.6 Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.38 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.09 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)

Mass (m/z) : 388 ($M+1$)

IR (KBr) : 1604, 1498, 1481, 1354, 1248, 1201, 1047, 829 cm^{-1}

融点 : 211-212 $^{\circ}\text{C}$

実施例 6 : 6-フルオロ-2-(2'-フルオロビフェニル-4-イル)-4-ヒドロキシメチル-3-メチルキノリン (化合物 6)

収率 : 90% (エタノールで再結晶 ; 淡茶色粉末)

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$) : 8.05 (dd, $J = 5.9, 9.2$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 3.0, 11.3$ Hz, 1H), 7.73-7.63 (m, 4H), 7.51-7.42 (m, 1H), 7.40-7.31 (m, 4H), 5.40 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.52 (s, 3H)

Mass (m/z) : 362 ($M+1$)

IR (KBr) : 1485, 1238, 1194, 1007, 827, 748 cm^{-1}

融点 : 202-204 $^{\circ}\text{C}$

実施例 7 : 6-フルオロ-2-(5'-フルオロ-2'-メトキシビフェニル-4-イル)-4-ヒドロキシメチル-3-メチルキノリン (化合物 7)

収率 : 72% (エタノールで再結晶 ; 淡茶色粉末)

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$) : 8.04 (dd, $J = 5.7, 9.2$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 2.7, 11.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.28-7.13 (m, 3H), 5.37 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)

Mass (m/z) : 392 ($M+1$)

IR (KBr) : 1495, 1255, 1236, 1178, 1043, 1036, 1005, 843, 829 cm^{-1}

融点 : 202–203 °C

実施例 8 : 2 – (2' , 4' – ジメトキシビフェニル – 4 – イル) – 6 – フルオロ
– 4 – ヒドロキシメチル – 3 – メチルキノリン (化合物 8)

収率 : 55% (エタノールで再結晶 ; 白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, DMSO-d_6) : 8.05 (dd, $J = 5.7, 8.9$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 2.7, 11.3$ Hz, 1H), 7.66–7.50 (m, 5H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 5.38 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)

Mass (m/z) : 404 (M^+)

IR (KBr) : 1608, 1497, 1238, 1209, 1162, 1053, 1030, 1005, 833 cm^{-1}

融点 : 205–207 °C

実施例 9 : 6 – フルオロ – 2 – (2' – ホルミルビフェニル – 4 – イル) – 4 – ヒ
ドロキシメチル – 3 – メチルキノリン (化合物 9)

収率 : 95% (エタノールで再結晶 ; 淡茶色粉末)

^1H NMR (δ ppm, DMSO-d_6) : 10.00 (s, 1H), 8.10–7.95 (m, 3H), 7.81 (dd, $J = 6.2, 7.3$ Hz, 1H), 7.66–7.63 (m, 3H), 7.65 (m, 4H), 5.41 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H)

Mass (m/z) : 372 ($\text{M}+1$)

IR (KBr) : 1693, 1597, 1504, 1446, 1236, 1194, 1005, 829, 750 cm^{-1}

融点 : 192–194 °C

参考例 10 と同様にして、実施例 9 で得られる化合物 9 とそれぞれ対応するアミン試薬を用いて操作を実施し、化合物 10、11、13 および化合物 12、14 の

遊離塩基を得た。

実施例 10 : 6-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-3-メチル-2-[2'-(メチルアミノ)メチルビフェニル-4-イル]キノリン (化合物 10)

収率 : 11% (エタノールで再結晶 ; 淡茶色粉末)

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 8.07 (dd, $J = 5.9, 9.1$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 2.7, 11.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.69–7.53 (m, 2H), 7.44–7.31 (m, 3H), 5.41 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

Mass (m/z) : 387 ($M+1$)

IR (KBr) : 1610, 1336, 1250, 1199, 1024, 1005 cm^{-1}

融点 : 193–195 $^{\circ}\text{C}$

実施例 11 : 6-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-3-メチル-2-[2'-(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチルビフェニル-4-イル]キノリン (化合物 11)

収率 : 52% (エタノールで再結晶 ; 白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 8.06 (dd, $J = 5.9, 9.2$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 2.7, 10.8$ Hz, 1H), 7.67–7.56 (m, 5H), 7.44–7.30 (m, 3H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.09 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.47 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H)

Mass (m/z) : 518 ($M+1$)

IR (KBr) : 1599, 1504, 1497, 1452, 1352, 1228, 1189, 1007, 831, 764 cm^{-1}

融点 : 154–156 $^{\circ}\text{C}$

実施例 12 : 6-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-3-メチル-2-(2'-モルホリノメチルビフェニル-4-イル)キノリン・2塩酸塩 (化合物 12)

参考例 10と同様にして得られた化合物 12 の遊離塩基に対し、338 μL (1.35 mmol) の 4 mol/L塩酸・酢酸エチル溶液を加え、溶媒を留去した後、残渣をエタノールで再結晶することで、標題化合物 (化合物 12) 91 mg (0.176 mmol) を淡茶褐色結晶として得た (収率65%)。

^1H NMR (遊離塩基として) (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$) : 8.08 (dd, $J = 5.9, 9.2$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 2.6, 11.1$ Hz, 1H), 7.67–7.54 (m, 6H), 7.40–7.33 (m, 3H), 5.39 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 3.54 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.30 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H)

Mass (m/z) : 443 (M^+)

IR (KBr) : 1614, 1261, 1250, 1124, 1024, 1018, 1007, 858, 849, 767 cm^{-1}

融点 : 190–192 $^{\circ}\text{C}$

実施例 13 : 6-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-3-メチル-2-[2'-(フェニルアミノ)メチルビフェニル-4-イル]キノリン (化合物 13)

収率 : 37% (エタノールで再結晶 ; 白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$) : 8.06 (dd, $J = 5.9, 9.2$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 2.4, 11.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.60–7.51 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.40–7.34 (m, 3H), 7.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.51–6.48 (m, 1H), 6.48 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.15 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 5.39 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.98 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H), 4.21 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H)

Mass (m/z) : 449 ($M+1$)

IR (KBr) : 1601, 1508, 1504, 1477, 1361, 1275, 1196, 1014, 1005, 837, 746 cm^{-1}

融点 : 201-202 °C

実施例 14 : 6-フルオロ-2-〔2'-〔(2-ヒドロキシエチル) アミノ〕 メチルピフェニル-4-イル〕-4-ヒドロキシメチル-3-メチルキノリン・2 塩酸塩 (化合物 14)

参考例 10 と同様にして得られた化合物 14 の遊離塩基に対し、実施例 12 と同様の操作を施すことにより化合物 14 を得た。

収率 : 37% (エタノールで再結晶 ; 白色粉末)

¹H NMR (遊離塩基として) (δ ppm, DMSO-d₆) : 8.07 (dd, J = 5.9, 9.1 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 2.7, 11.3 Hz, 1H), 7.67-7.50 (m, 2H), 7.58 (m, 4H), 7.42-7.29 (m, 3H), 4.99 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.42 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H)

Mass (m/z) : 417 (M+1)

IR (KBr) : 2340, 1608, 1578, 1508, 1458, 1336, 1252, 1203 cm⁻¹

融点 : 203-205 °C

実施例 15 : 6-フルオロ-3-メチル-2-〔〔1, 1' : 2', 1''-テルフェニル〕-4-イル〕キノリン-4-カルボン酸メチル (化合物 15)

参考例 1 で得られた化合物 C 420 mg (0.97 mmol) を氷冷した塩化チオニル 6 mL にゆっくりと加え、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、塩化チオニルを留去し、トルエン 50 mL を加え、再び溶媒を留去した。得られた残渣に THF 20 mL を加え、氷冷下でメタノール 5 mL をゆっくりと加え、室温で 30 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1) で精製した後、メタノール-水混合溶媒で再結晶することにより、標題化合物 (化合物 15) 136 mg (0.304 mmol) を淡茶褐色結晶として得た (収率 31%)。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 8.15 (dd, J = 5.4, 9.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 2.7, 9.2 Hz, 1H), 7.53–7.43 (m, 7H), 7.29–7.16 (m, 7H), 4.06 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)

Mass (m/z) : 448 ($M+1$)

IR (KBr) : 1734, 1699, 1653, 1558, 1540, 1522, 1508, 1473, 1458, 1223, 750 cm^{-1}

融点 : 164–165 $^{\circ}\text{C}$

実施例 16 : 4-アセチル-6-フルオロ-3-メチル-2-([1, 1' : 2', 1''-テルフェニル]-4-イル)キノリン (化合物 16)

アルゴン気流下、実施例 15 で得られた化合物 15 136 mg (0.304 mmol) を THF 10 mL に溶解し、 -78°C に冷却した後、1.03 mol/L メチルリチウムのジエチルエーテル溶液 0.89 mL (0.91 mmol) をゆっくりと加えた。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液 2 mL を加え、室温まで昇温した後、水 100 mL を加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去し、得られた残渣をエタノールで再結晶することにより、標題化合物 (化合物 16) 85 mg (0.198 mmol) を淡茶褐色結晶として得た (収率 65%)。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 8.13 (dd, J = 5.7, 9.2 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 3.0, 9.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.51–7.38 (m, 5H), 7.25 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.29–7.16 (m, 5H), 2.69 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)

Mass (m/z) : 432 ($M+1$)

IR (KBr) : 1708, 1234, 1200, 1007, 831, 779, 766, 748 cm^{-1}

融点 : 75–77 $^{\circ}\text{C}$

実施例 17 : 6-フルオロ-3-メチル-2-([1, 1' : 2', 1''-テルフェニル]-4-イル)キノリン-4-カルボニトリル (化合物 17)

塩化ホスホリル 10 mL に、参考例 13 で得られる化合物 O 300 mg (0.65 mmol) を加

え、2時間加熱還流した。反応終了後、塩化ホスホリルを留去し、トルエン50 mLを加え、再び溶媒を留去した。得られた残渣に水100 mLを加え、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を液性が中性になるまで加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層から溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）で精製した後に、エタノール－水混合溶媒で再結晶することにより、標題化合物（化合物 17）95 mg (0.23 mmol) を淡茶褐色結晶として得た（収率35%）。

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$) : 8.25 (dd, $J = 5.3, 9.2$ Hz, 1H), 7.82 (dt, $J = 3.0, 8.9$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 2.6, 8.9$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.55–7.47 (m, 4H), 7.29–7.24 (m, 3H), 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.20–7.19 (m, 2H), 2.63 (s, 3H)

Mass (m/z) : 415 ($M+1$)

IR (KBr) : 2230, 1238, 1194, 989, 835, 766 cm^{-1}

融点 : 153–155 $^{\circ}\text{C}$

実施例 18 : 3, 4-ジメチル-6-フルオロ-2-([1, 1' : 2', 1' '-テルフェニル]-4-イル)キノリン（化合物 18）

実施例 1 で得られた化合物 1 250 mg (0.60 mmol) を氷冷した塩化チオニル 10 mL にゆっくりと加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、塩化チオニルを留去し、トルエン50 mLを加え、再び溶媒を留去した。得られた残渣にDMF 5 mLを加え、室温下で水素化ホウ素ナトリウム 30 mg (0.72 mmol) をゆっくりと加え、30 分間攪拌した。反応終了後、2 mol/L塩酸を液性が酸性になるまでゆっくりと加え、さらに水100 mLを加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水、水、各100 mLで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10／1）で精製した後に、エタノール－水混合溶媒で再結晶することにより、標題化合物（化合物 18）152 mg (0.38 mmol) を白色結晶として得た（収率63%）。

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$) : 8.09 (dd, $J = 5.6, 9.2$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 2.6, 10.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.51–7.37 (m, 4H), 7.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.28–7.20 (m, 6H), 2.62 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

Mass (m/z) : 404 ($M+1$)

IR (KBr) : 1498, 1473, 1234, 1188, 1005, 746 cm^{-1}

融点 : 194–195 $^{\circ}\text{C}$

実施例 19 : 6-フルオロ-2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]-3-メチルキノリン-4-カルボン酸メチル (化合物 19)

WO 97/00074に記載の方法で合成した化合物 G 330 mg (1.40 mmol) およびピリジン 125 μL (1.54 mmol) を氷冷したジクロロメタン 10 mL に加え、さらにトリフルオロメタンスルホン酸無水物 264 μL (1.54 mmol) をゆっくりと加えた。反応混合物を室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応終了後、反応液に水 100 mL を加えた後、ジクロロメタン 200 mL で抽出した。有機層を飽和食塩水、水、各 100 mL で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣にアセトニトリル 45 mL を加え、2-メトキシフェニルピペラジン 296 mg (1.54 mmol) およびトリエチルアミン 390 mL (2.80 mmol) を順次加え、2時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去し、ジクロロメタン 100 mL、水 100 mL を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水、水、各 100 mL で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1) で精製した後、エタノール-水混合溶媒で再結晶することにより、標題化合物 (化合物 19) 206 mg (0.50 mmol) を白色結晶として得た (36% 収率)。

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.86 (dd, $J = 5.4, 9.2$ Hz, 1H), 7.35 (dt, $J = 2.7, 8.4$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 2.7, 10.0$ Hz, 2H), 7.06–6.89 (m, 4H), 4.06 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.48 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 3.28 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 2.44 (s, 3H)

Mass (m/z) : 410 ($M+1$)

IR (KBr) : 2831, 2821, 1736, 1593, 1566, 1504, 1454, 1435, 1412, 1369, 1261, 1155, 1142, 1036, 1022, 1011, 752 cm^{-1}

融点 : 128-129 °C

実施例 20 : 6-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジーン-1-イル]-3-メチルキノリン (化合物 20)

LAH 122 mg (3.21 mmol) を氷冷した THF 20 mL に加え、実施例 19 で得られる化合物 19 580 mg (1.40 mmol) をゆっくりと加え、室温まで昇温し、1 時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷冷し、水 122 μL 、15% 水酸化ナトリウム水溶液 122 μL および水 366 μL を順次加えた後、室温まで昇温し、30 分間攪拌した。析出した結晶を濾別し、濾液に水 100 mL を加え、ジクロロメタン 200 mL で抽出した。有機層を飽和食塩水、水、各 100 mL で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1) で精製した後、エタノール-水混合溶媒で再結晶することにより、標題化合物 (化合物 20) 126 mg (0.33 mmol) を白色結晶として得た (収率 24%)。

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.86 (dd, $J = 5.3, 9.2$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 2.6, 10.8$ Hz, 1H), 7.33 (dt, $J = 2.6, 9.2$ Hz, 2H), 7.05-6.89 (m, 4H), 5.07 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.45 (t, $J = 4.0$ Hz, 4H), 3.28 (t, $J = 4.0$ Hz, 4H), 2.55 (s, 3H)

Mass (m/z) : 382 ($M+1$)

IR (KBr) : 1500, 1408, 1240, 1223, 1028, 1016, 833, 754 cm^{-1}

融点 : 190-191 °C

実施例 21 : 2-(4-ブロモフェニル)-6-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-3-メチルキノリン (化合物 21)

アルゴン気流下、DMF 5 mL とジクロロメタン 9 mL の混合液を -20 °C に冷却し、オキサリルクロリド 1.92 mL (20.73 mmol) のジクロロメタン 6 mL 溶液を、滴下漏斗を

用いてゆっくりと加えた。20分後、反応混合物に参考例1で得られる化合物A 3.39 g (9.42 mmol)をDMF 5 mLに溶解した溶液およびN-メチルモルホリン2.07 mL (18.84 mmol)を、それぞれ順次滴下漏斗にてゆっくりと加えた。反応混合物を-20 °Cで20分間攪拌後、ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物2.54g (18.81mmol)およびN-メチルモルホリン2.07 mL (18.84 mmol)を加え、室温まで昇温し、2時間攪拌した。析出した結晶を採取し、水20 mLで洗浄後、イソプロピルアルコール200 mLに懸濁させた。懸濁液を50 °Cまで加温した後に、水素化ホウ素ナトリウム1.24 g (33.04 mmol)を水2 mLに溶解した溶液を、ゆっくりと滴下した。50 °Cで1時間攪拌後、室温まで攪拌放冷し、析出した結晶を濾取することにより標題化合物 (化合物21) 1.52 g (4.39 mmol)を白色結晶として得た (収率47%)。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 8.03 (dd, $J = 5.7, 9.2$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 2.7, 11.1$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.62 (dt, $J = 2.7, 9.2$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.38 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H)

Mass (m/z) : 347 ($M^+ + 2$), 345 (M^+)

IR (KBr) : 1626, 1489, 1361, 1238, 1193, 1003, 831 cm^{-1}

融点 : 222-224 °C

製剤例1 : 錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。

処方	化合物12	20	mg
	ラクトース	143.4	mg
	馬鈴薯デンプン	30	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg

200 mg

製剤例 2 : カプセル剤

常法により、次の組成からなるカプセル剤を調製する。

処方	化合物 1	20 mg
	アビセル	99.5 mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
		120 mg

製剤例 3 : 注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。

処方	化合物 1 9	2 mg
	精製ダイズ油	200 mg
	精製卵黄レシチン	24 mg
	注射用グリセリン	50 mg
	注射用蒸留水	1.72mL
		2.00mL

産業上の利用可能性

本発明により、PDE10A阻害作用を有し、PDE10Aの機能亢進に由来する各種疾患（例えば、パーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病等の神経疾患、ジスキネジア、性機能不全、糖尿病、虚血性心疾患、高血圧、炎症性疾患、消化器疾患、アレルギー性疾患、骨粗鬆症、痛み、悪性腫瘍等）に対する治療および／または予防に有用なキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するPDE10A阻害剤が提供される。また、PDE10Aの機能

亢進に由来する各種疾患に対する治療および／または予防に有用なキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩が提供される。

「配列表フリーテキスト」

配列番号 1 ー人工配列の説明：合成DNA

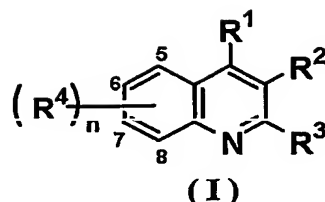
配列番号 2 ー人工配列の説明：合成DNA

配列番号 3 ー人工配列の説明：合成DNA

配列番号 4 ー人工配列の説明：合成DNA

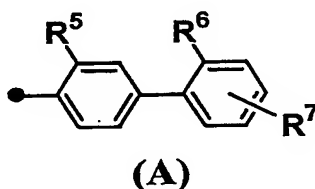
請 求 の 範 囲

1. 一般式(I)



[式中、 n は1～4の整数を表し、 R^1 は置換もしくは非置換の低級アルキル、 $-C(=Y)R^9$ (式中、 Y は酸素原子または硫黄原子を表し、 R^9 は水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、アミノ、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表す)、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表し、 R^2 は水素原子、アミノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、 $-S(O)_m R^{12}$ (式中、 R^{12} は置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表し、 m は0～2の整数を表す)、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表し、 R^3 は水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または R^2 と R^3 がそれぞれの根元の2つの炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の縮合環を形成し、 R^4 は水素原子、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、 $-S(O)_{ma} R^{12a}$ (式中、 R^{12a} および ma はそれぞれ前記 R^{12} および m と同義である)、 $-C(=Y^1)R^{9a}$ (式中、 Y^1 および R^{9a} はそれぞれ前記 Y および R^9 と同義である)、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表し、 n が2以上の整数であるとき、それぞれの R^4 は同一でも異なってもよい] で表されるキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするホスホジエステラーゼ10A (PDE10A) 阻害剤。

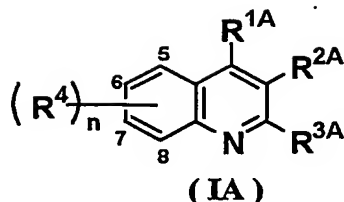
2. R^1 が置換もしくは非置換の低級アルキル、 $-C(=Y)R^9$ （式中、 Y および R^9 はそれぞれ前記と同義である）、シアノまたはアミノであり、 R^2 が置換もしくは非置換の低級アルキルである請求の範囲1記載のPDE10A阻害剤。
3. R^1 がメチル、ヒドロキシメチル、アセチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、シアノまたはアミノである請求の範囲1記載のPDE10A阻害剤。
4. R^3 が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基である請求の範囲1～3のいずれかに記載のPDE10A阻害剤。
5. R^3 が置換もしくは非置換のビフェニルまたは置換もしくは非置換のピペラジニルである請求の範囲1～3のいずれかに記載のPDE10A阻害剤。
6. R^3 が置換もしくは非置換のビフェニル-4-イルまたは置換もしくは非置換のピペラジニ-1-イルである請求の範囲1～3のいずれかに記載のPDE10A阻害剤。
7. R^3 が一般式(A)



〔式中、 R^5 、 R^6 および R^7 は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アリール、置換もしくは非置換の低級アルカノイルまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す〕あるいは4位に置換基として置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを有するピペラジニ-1-イルである請求の範囲1～3のいずれかに記載のPDE10A阻害剤。

8. n が1であり、 R^4 がハロゲンである請求の範囲1～7のいずれかに記載のPDE10A阻害剤。

9. 一般式 (IA)



[式中、 n および R^4 はそれぞれ前記と同義であり、 R^{1A} は低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、 $-C(=Y)R^{9A}$ (式中、 Y は前記と同義であり、 R^{9A} は水素原子、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表す)、シアノ、アミノ、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表し、 R^{2A} はアミノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、 $-S(O)_mR^{12}$ (式中、 R^{12} および m はそれぞれ前記と同義である)、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表し、 R^{3A} は置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリールを表すか、または R^{2A} と R^{3A} がそれぞれの根元の2つの炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換のベンゼン環と縮合したシクロアルカンを形成するが、ただし、 R^{1A} がヒドロキシメチルまたは $-C(=O)R^{9B}$ (式中、 R^{9B} は水素原子、エチルオキシ、 n -プロピルアミノまたはジエチルアミノを表す) であるとき、 R^{3A} は4-シクロヘキシルフェニルではなく、 R^{1A} がヒドロキシメチルまたは $-C(=O)R^{9C}$ (式中、 R^{9C} はメトキシ、アミノ、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表す) であり、かつ R^{2A} がカルボキシエチルまたはメトキシカルボニルエチルであるとき、 R^{3A} は4-(2-フルオロフェニル)フェニルまたはビフェニル-4-イルではなく、 R^{1A} がヒドロキシメチルまたは $-C(=O)R^{9D}$ (式中、 R^{9D} はアミノまたは低級アルコキシを表す) であり、かつ R^{2A} がメチルであるとき、 R^{3A} はビフェニル-4-イルではない] で表されるキノリン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

10. R^{3A} が置換もしくは非置換のビフェニルまたは置換もしくは非置換のピペラジン-1-イルである請求の範囲9記載のキノリン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

11. R^{3A} が置換もしくは非置換のビフェニルあるいは4位に置換基として置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを有するピペラジン-1-イルである請求の範囲9記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
12. R^{3A} が4位に置換基として置換もしくは非置換のアリールを有するピペラジン-1-イルである請求の範囲9記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
13. R^{1A} が低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、 $-C(=O)R^{9E}$ （式中、 R^{9E} は低級アルキルまたは低級アルコキシを表す）またはシアノであり、 R^{2A} が置換もしくは非置換の低級アルキルである請求の範囲9～12のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
14. R^{1A} がメチル、ヒドロキシメチル、アセチル、メトキシカルボニルまたはシアノである請求の範囲9～13のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
15. n が1であり、 R^4 がハロゲンである請求の範囲9～14のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
16. 請求の範囲9～15のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するPDE10A阻害剤。
17. 請求の範囲9～15のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するPDE10Aの機能亢進に由来する疾患の治療および／または予防剤。
18. 請求の範囲9～15のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するジスキネジアの治療および／または予防剤。
19. 請求の範囲9～15のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的

に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

20. PDE10A阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するジスキネジアの治療および／または予防剤。

21. 請求の範囲9～15のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

22. PDE10A阻害剤の製造のための請求の範囲1～8のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

23. PDE10A阻害剤の製造のための請求の範囲9～15のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

24. PDE10Aの機能亢進に由来する疾患の治療および／または予防剤の製造のための請求の範囲1～8のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

25. PDE10Aの機能亢進に由来する疾患の治療および／または予防剤の製造のための請求の範囲9～15のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

26. ジスキネジアの治療および／または予防剤の製造のための請求の範囲9～15のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

27. 抗腫瘍剤の製造のための請求の範囲9～15のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

28. 請求の範囲1～8のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするPDE10Aの機能亢進に由来する疾患の治療方法。

29. 請求の範囲9～15のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするPDE10Aの機能亢進に由

来する疾患の治療方法。

30. 請求の範囲 9 ～ 15 のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするジスキネジアの治療方法。

31. 請求の範囲 9 ～ 15 のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする悪性腫瘍の治療方法。

32. ジスキネジアの治療および／または予防剤の製造のための P D E 1 O A 阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

33. P D E 1 O A 阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするジスキネジアの治療方法。

配 列 表

<110> KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD

<120> PHOSPHODIESTERASE INHIBITERS

<130> 11494W01

<140>

<141>

<150> JP 2002-185707

<151> 2002-06-26

<160> 4

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 1

ctgctgattg cgtgtctgtg

20

<210> 2

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 2

caagatgagg atctgtaggt g

21

<210> 3

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 3

gatcccgcca ccatggacta caaggacgat gacgacaaga gcaggtac

48

<210> 4

<211> 40

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 4

ctgctcttgt cgtcatogtc cttgtagtcc atggtggcgg

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08079

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.C1⁷ A61K31/47, 31/496, 31/5377, 45/00, C07D215/18, 215/42, 215/50, 215/52, A61P1/00, 3/10, 9/00, 9/10, 9/12, 11/00, 13/12, 15/00, 19/10, 25/00, 25/04, 25/14, 25/16, 25/28, 29/00, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.C1⁷ A61K31/47, 31/496, 31/5377, 45/00, C07D215/18, 215/42, 215/50, 215/52, A61P1/00, 3/10, 9/00, 9/10, 9/12, 11/00, 13/12, 15/00, 19/10, 25/00, 25/04, 25/14, 25/16, 25/28, 29/00, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	EP 133244 A2 (E.I.DU PONT DE NEMOURS AND CO.), 20 February, 1985 (20.02.85), Full text & JP 60-042367 A & AU 8430852 A & CA 1288436 A & FI 8402928 A & NO 8402969 A	1-11, 13-17, 19, 21-25, 27 12, 18, 26
X A	EP 362578 A1 (E.I.DU PONT DE NEMOURS AND CO.), 11 April, 1990 (11.04.90), Full text & JP 02-121923 A	1-11, 13-17, 19, 21-25, 27 12, 18, 26
X A	CHEM Shih Fong et al., Structure-activity relationship of quinoline carboxylic acids., A new class of inhibitors of dihydroorotate dehydrogenase, Biochemical Pharmacology, (1990), Vol.40, No.4, p.709-14	1-11, 13-17, 19, 21-25, 27 12, 18, 26



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
01 September, 2003 (01.09.03)

Date of mailing of the international search report
07 October, 2003 (07.10.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08079

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/36568 A1 (ASTRAZENECA AB.), 10 May, 2002 (10.05.02), Full text; particularly, examples 15, 16, 23, 29 & AU 2002012896 A	1-9, 16, 17, 21-25
X	BECIC Fahir et al., Preliminary definition of analgesic effect of newly synthesized derivatives of pyrazoline and quinolinecarboxylic acids, Periodicum Biologorum, (2001), Vol.103, No.4, pages 321 to 325	1-4, 9, 13, 14, 16, 17, 21-25
X	BALA Marian et al., Synthesis and preliminary pharmacological screening of 4-mehtylamino-2- phenylquinoline-3-carboxamides, Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy, (1986), Vol.38, No.1, p.115-24	1, 4, 9, 16, 17, 21-25
X	CHUJO Iwao et al., Synthetic study on novel immunosuppressant KF20444, Bioorganic & Medicinal Chemistry, (2001), Vol.9, No.12, pages 3273 to 3286, particularly, compounds 16d, 17d	9-11, 13-15
X	MORREALE Antonio et al., Arylpiperazines with Serotonin-3-Antagonist Activity: A Comparative Molecular Field Analysis, J.Med.Chem., (1998), Vol.41, No.12, pages 2029 to 2039, particularly, compounds 18f	9-11, 13
X	US 5780634 A (THE GREEN CROSS CORP.), 14 July, 1998 (14.07.98), Example 36 & JP 06-016641 A & JP 06-016659 A	9, 13, 14
X	WO 00/31037 A1 (SMITHKLINE BEECHAM S.P.A.), 02 June, 2000 (02.06.00), Full text; particularly, Claims; examples description A, B, 3, 5, 8, 23, 24, 27, 28, 30 & EP 1131295 A1 & BR 9915475 A & NO 2001002473 A	1, 2, 4-8, 9, 13, 14, 22, 24
X	WO 02/44165 A1 (GLAXOSMITHKLINE SPA), 06 June, 2002 (06.06.02), Full text & AU 2002026356 A	1, 2, 4-8, 22, 24
X	WO 02/38547 A1 (GLAXOSMITHKLINE SPA), 16 May, 2002 (16.05.02), Full text & EP 1334089 A1 & AU 2002020702 A	1, 2, 4-8, 22, 24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08079

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/19927 A1 (SMITHKLINE BEECHAM S.P.A.), 05 June, 1997 (05.06.97), Full text & JP 2000-512614 A & EP 874827 A1	1,2,4-8,22 24
X	WO 97/19926 A1 (SMITHKLINE BEECHAM S.P.A.), 05 June, 1997 (05.06.97), Full text & JP 2000-513325 A & EP 1019377 A1 & AU 9710318 A & CN 1207729 A & US 2002/068827 A1	1,2,4-8,22, 24
X	WO 95/32948 A1 (SMITHKLINE BEECHAM S.P.A.), 07 December, 1995 (07.12.95), Full text & JP 10-500697 A & EP 940391 A2 & US 5811553 A & CN 1156451 A & AU 9526164 A & CA 2191352 A	1,2,4-8,22, 24
Y A	EP 755685 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA LTD.), 29 January, 1997 (29.01.97), Full text & WO 95/28177 A1 & US 5712282 A & CA 2187086 A & AU 9522241 A	20,32 18,26
Y A	WO 01/32170 A1 (SWOPE David M.), 10 May, 2001 (10.05.01), Full text & EP 1218003 A1 & US 6380267 B1	20,32 18,26
Y A	FUJISHIGE, K. et al., Cloning and Characterization of Novel Human Phosphodiesterase That Hydrolyzes Both cAMP and cGMP (PDE10A), J.Biol.Chem., (1999), Vol.274, No.26, pages 18438 to 18445	20,32 18,26
P,X	US 2003/0018047 A1 (PFIZER INC.), 23 January, 2003 (23.01.03), Full text & US 2003/008806 A1 & US 2003/032579 A1	20,32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JPO 3/08079

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 28-31 and 33

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 28-31 and 33 pertain to a method for treatment of the human body by surgery or therapy and to a diagnostic method, and thus relate to a subject matter for which this International Searching Authority is not required to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The chemical structure common among the compounds represented by the general formula (IA) described in claim 9 is known as shown in, e.g., the documents enumerated in Box C of this international search report. It cannot hence be considered to be an important chemical structural element. Consequently, these groups of inventions are not considered to be so linked as to form a single general inventive concept.

Therefore, this application does not comply with the requirement of unity of invention.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08079

<With Respect to Subject Matters for Search>

Claims 1-4, 8, 9, 13-15, 16-19, and 21-27 involve an extremely large number of compounds. However, the compounds which are supported by the description in the meaning of Article 6 of the PCT and are disclosed in the meaning of Article 5 of the PCT are limited to an extremely small part of the compounds claimed.

Claims 20 and 32 relate to a therapeutic or preventive agent for dyskinesia which contains as an active ingredient a compound defined by the desired nature "phosphodiesterase 10A inhibitory activity." The active ingredient includes all compounds having such nature. However, the compounds which are supported by the description in the meaning of Article 6 of the PCT and are disclosed in the meaning of Article 5 of the PCT are limited to an extremely small part of the compounds claimed. Furthermore, the term "compounds having phosphodiesterase 10A inhibitory activity" cannot be used to specify the scope of compounds having such nature even when the technical common sense at the time of filing of this application is taken into account. Consequently, claims 20 and 32 do not comply with the requirement concerning clearness as provided for in Article 6 of the PCT.

Therefore, a search was made for the parts supported by and disclosed in the description, i.e., mainly for the compounds represented by the general formula (I) in claim 1 in which R³ is (un)substituted biphenyl or (un)substituted piperazin-1-yl and for the relationship between phosphodiesterase 10A inhibitory activity and dyskinesia.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/47, 31/496, 31/5377, 45/00, C07D215/18, 215/42, 215/50, 215/52, A61P1/00, 3/10, 9/00, 9/10, 9/12, 11/00, 13/12, 15/00, 19/10, 25/00, 25/04, 25/14, 25/16, 25/28/, 29/00, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/47, 31/496, 31/5377, 45/00, C07D215/18, 215/42, 215/50, 215/52, A61P1/00, 3/10, 9/00, 9/10, 9/12, 11/00, 13/12, 15/00, 19/10, 25/00, 25/04, 25/14, 25/16, 25/28/, 29/00, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 133244 A2 (E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 1985. 02. 20 全文参照	1-11, 13-17, 19, 21-25, 27
A	&JP 60-042367 A &AU 8430852 A &CA 1288436 A &FI 8402928 A &NO 8402969 A	12, 18, 26
X	EP 362578 A1 (E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 1990. 04. 11 全文参照	1-11, 13-17, 19, 21-25, 27
A	&JP 02-121923 A	12, 18, 26

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.09.03

国際調査報告の発送日

07.10.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳子



4 P

9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	CHEN, Shih Fong et al., Structure-activity relationship of quinoline carboxylic acids. A new class of inhibitors of dihydroorotate dehydrogenase,	1-11, 13-17, 19, 21-25, 27
A	Biochemical Pharmacology, (1990), Vol. 40, No. 4, p. 709-14	12, 18, 26
X	WO 02/36568 A1 (ASTRAZENECA AB) 2002. 05. 10 全文、特に実施例15, 16, 23, 29参照 &AU 2002012896 A	1-9, 16, 17, 21-25
X	BECIC, Fahir et al., Preliminary definition of analgesic effect of newly synthesized derivatives of pyrazoline and quinolinecarboxylic acids, Periodicum Biologorum, (2001), Vol. 103, No. 4, p. 321-325	1-4, 9, 13, 14, 16, 17, 21-25
X	BALA, Marian et al., Synthesis and preliminary pharmacological screening of 4-methylamino-2-phenylquinoline-3-carboxamides, Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy, (1986), Vol. 38, No. 1, p. 115-24	1, 4, 9, 16, 17, 21-25
X	CHUJO, Iwao et al., Synthetic study on novel immunosuppressant KF20444, Bioorganic & Medicinal Chemistry, (2001), Vol. 9, No. 12, p. 3273-3286, 特に化合物16d, 17d参照	9-11, 13-15
X	MORREALE, Antonio et al., Arylpiperazines with Serotonin-3 Antagonist Activity: A Comparative Molecular Field Analysis, J. Med. Chem., (1998), Vol. 41, No. 12, p. 2029-2039, 特に化合物18f参照	9-11, 13
X	US 5780634 A (THE GREEN CROSS CORPORATION) 1998. 07. 14 実施例36参照 &JP 06-016641 A &JP 06-016659 A	9, 13, 14
X	WO 00/31037 A1 (SMITHKLINE BEECHAM S.P.A.) 2000. 06. 02 全文、特に特許請求の範囲、実施例、description A, B, 3, 5, 8, 23, 24, 27, 28, 30参照 &EP 1131295 A1 &BR 9915475 A &NO 2001002473 A	1, 2, 4-8, 9, 13, 14, 22, 24
X	WO 02/44165 A1 (GLAXOSMITHKLINE SPA) 2002. 06. 06 全文参照 &AU 2002026356 A	1, 2, 4-8, 22, 24
X	WO 02/38547 A1 (GLAXOSMITHKLINE SPA) 2002. 05. 16 全文参照 &EP 1334089 A1 &AU 2002020702 A	1, 2, 4-8, 22, 24

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 97/19927 A1 (SMITHKLINE BEECHAM S.P.A.) 1997.06.05 全文参照 &JP 2000-512614 A &EP 874827 A1	1, 2, 4-8, 22, 24
X	WO 97/19926 A1 (SMITHKLINE BEECHAM S.P.A.) 1997.06.05 全文参照 &JP 2000-513325 A &EP 1019377 A1 &AU 9710318 A &CN 1207729 A &US 2002/068827 A1	1, 2, 4-8, 22, 24
X	WO 95/32948 A1 (SMITHKLINE BEECHAM S.P.A.) 1995.12.07 全文参照 &JP 10-500697 A &EP 940391 A2 &US 5811553 A &CN 1156451 A &AU 9526164 A &CA 2191352 A	1, 2, 4-8, 22, 24
Y A	EP 755685 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA LTD.) 1997.01.29 全文参照 &WO 95/28177 A1 &US 5712282 A &CA 2187086 A &AU 9522241 A	20, 32 18, 26
Y A	WO 01/32170 A1 (SWOPE, David, M.) 2001.05.10 全文参照 &EP 1218003 A1 &US 6380267 B1	20, 32 18, 26
Y A	FUJISHIGE K. et al., Cloning and Characterization of Novel Human Phosphodiesterase That Hydrolyzes Both cAMP and cGMP (PDE10A), J. Biol. Chem., (1999) Vol.274, No.26, p.18438-18445	20, 32 18, 26
PX	US 2003/0018047 A1 (PFIZER INC.) 2003.01.23 全文参照 &US 2003/008806A1 &US 2003/032579 A1	20, 32

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見(第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 28-31, 33 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲28-31及び33は手術又は治療による人体の処置方法及び診断方法であり、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見(第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲9に記載の一般式(IA)で表される化合物群に共通する化学構造は、当該国際調査報告のC欄に列記される文献等に記載されるように公知のものであるから、重要な化学構造要素であるとは認められない。したがって、これらの発明群は単一の一般的発明概念を形成するように連関しているとは認められない。
よって、本出願は、発明の単一性の要件を満たしていない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

<調査の対象について>

請求の範囲1～4, 8, 9, 13～15, 16～19, 21～27は、非常に多数の化合物を包含している。しかしながら、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごく限られた部分にすぎない。

また、請求の範囲20及び32は、「ホスホジエステラーゼ10A阻害作用」という所望の性質により定義された化合物を有効成分とするジスキネジアの治療又は予防剤に関するものであり、上記性質を有するあらゆる化合物を包含している。しかしながら、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごく限られた部分にすぎない。さらに、「ホスホジエステラーゼ10A阻害作用を有する化合物」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲20及び32は、PCT6条における明確性の要件も欠いている。

よって、調査は、明細書に裏付けられ、開示されている部分、すなわち、主に、請求の範囲1に記載の一般式(I)において、 R^3 が置換もしくは非置換のビフェニル、又は、置換もしくは非置換のピペラジーン-1-イルである化合物について、及び、ホスホジエステラーゼ10A阻害作用とジスキネジアとの関係について行った。